

THESIS

MUNICH

1966

**Kontrastmittel – Zwischenfälle  
und das Problem der Testung**

MONIKA-RITA KAPP

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF.





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK - STUTTGART

Direktor: Priv. Doz. Dr. F. Arnholdt

---

KONTRASTMITTEL - ZWISCHENFÄLLE  
UND DAS PROBLEM DER TESTUNG

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Monika-Rita Kapp  
aus Hannover

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. F. Arnholdt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. May

Dekan: Prof. Dr. med. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 22. März 1966

# KONTRASTMITTEL-ZWISCHENFÄLLE UND DAS PROBLEM DER TESTUNG

I. Geschichte der Kontrastmittel zur Ausscheidungs-Urographie

II. Problemstellung

III. Zwischenfälle nach Kontrastmittel-Injektion

- a) Einzelne Beispiele aus der Literatur
- b) Zusammenfassende Symptomatologie

IV. Ursachen der Zwischenfälle

Ausscheidungsmechanismus

1. Toxizität der Kontrastmittel

- a) Allgemeine Toxizität
- b) Quantität und Konzentration des Kontrastmittels
- c) Lokale Toxizität

Pharmakodynamische Wirkung

Agglutination der Erythrozyten

Kapillarpermeabilität

EKG - Veränderungen

Renale Veränderungen

2. Reaktionslage des Patienten

- a) Allergiemechanismus
- b) Jodüberempfindlichkeit
- c) Allergie gegenüber dem ganzen Komplex
- d) Nebenerscheinungen nicht allergischer Natur
- e) Arzneimittelallergie

3. Testung und verschiedene Testmethoden

- a) Klinische Erfahrung
- b) Problematik in forensischer Sicht
- c) Ergebnisse der urologischen Klinik in Stuttgart

## V. Prophylaxe

1. Antihistaminika
2. Calcium
3. Cortison

## VI. Kontraindikationen

## VII. Vorsichtsmaßnahmen

## VIII. Therapie

## IX. Zusammenfassung

## X. Literaturverzeichnis

## GESCHICHTE DER KONTRASTMITTEL

Eine röntgenologische Darstellung des Ausscheidungstraktes ist durch zwei Methoden möglich: die retrograde Pyelographie und die Ausscheidungsuurographie.

Die heute von der pharmakologischen Industrie hergestellten und in den Kliniken hauptsächlich verwendeten Röntgen-Kontrastmittel sind Ergebnisse jahrzehntelanger Forschung. Gefordert wurde ein für den Organismus untoxisches Präparat mit guter Kontrastgebung, welches während der Körperpassage chemisch nicht verändert wird.

Nach dem Magen-Darm-Kanal wurden als zweites Hohlorgansystem die Harnwege der röntgenologischen Kontrastdarstellung zugänglich. Nach anfänglichem Gebrauch schattengebender Sonden gelang 1904 die erste Blasenaufnahme (WULFF) und erstmalige Darstellung der Ureteren (KLOSE) mit einer 10 %igen Suspension von Bismutum subnitrit. Wegen der Gefahr der Konkrementbildung wurde dieses Mittel bald verlassen. Collargol trat an seine Stelle (Darstellung der Blase 1905, des Nierenbeckens 1906 von VOELKER und v. LICHTENBERG). Aufgrund zahlreicher Zwischenfälle, die dem Collargol zur Last gelegt wurden, folgten Versuche mit Brom- Na, Jod- Na, Jodkalium und kolloidalem Jodsilber. Aber auch hier traten störende Nebenwirkungen auf.

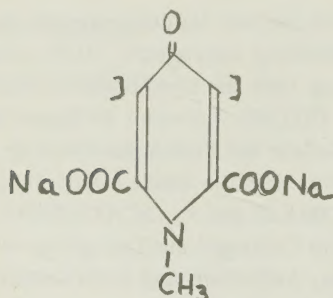
Zur retrograden Pyelographie gehört ein weiteres, zunächst sehr gelobtes Kontrastmittel, das Thorotrast, ein durch Stärkeabbauprodukte stabilisiertes Thoriumdioxysol in 25 %iger Lösung. Es hat sich trotz seiner ausgezeichneten Schattendichte als ungünstig erwiesen, da es zur Ausflockung, zu Sedimentierung, zu Entzündungen und Gewebse Nekrosen führte. Da das ausgeflockte Thorotrast lebenslänglich an Ort und Stelle liegen blieb, bedeutete seine, wenn auch geringe Radioaktivität eine große Gefahr. Maligne Tumoren sind als Thorotrast-Spätschäden bekannt.

Eine neue Epoche in der Entwicklung der Kontrastmittel setzte ein, als 1923 zum ersten Mal die Idee verwirklicht wurde, den Transport der Kontrastmittel in ein sonst unzugängliches Organ durch intravenöse Injektion der Blutzirkulation zu überlassen. Dieses waren die ersten Versuche der Ausscheidungs-Urographie (1923 ROWNTREE, 1924 ROSENSTEIN und v. LICHTENBERG, VOLKMANN, 1927 LENARDOUZZI, PECCO). Immer wieder auftretende Zwischenfälle ließen den Wunsch nach einem Kontrastmittel mit optimaler Verträglichkeit und möglichst guter Kontrastgebung laut werden. 1928 (ROSENO) wurde dann durch Pyelognost, einer Kombination von Jodnatrium und Harnstoff, eine zufriedenstellende Darstellung der ableitenden Harnwege erreicht.

Einen weiteren großen Fortschritt bedeutete die Einführung organischer Jodver-

bindungen. SWICK machte 1929 bei therapeutischen Versuchen mit Selektan die Beobachtung, daß trotz höherem Jodgehalt diese Verbindung sehr gut harnfähig ist. BRONNER, HECHT, SCHÜLLER entwickelten das Abrodil. Es folgte das Uro-selektan 1929 (BINZ und RÄTH), das wasserlöslich und relativ untoxisch war. SWICK und v. LICHTENBERG benutzten dieses Kontrastmittel bei renalen Veränderungen und berichteten überzeugt über seinen diagnostischen Wert. In rascher Folge schlossen sich diese Mittel an:

1.) N-Methyl-3, 5-Dijod-4-Pyridon-2, 6-Dicarbonsaures Natrium

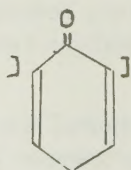


Mol. Gew. 492,9

Jodgehalt 51,5 %

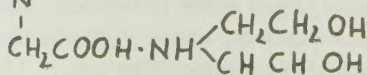
Handelsname: Uroselectan B, Neo-Iopax, Uropac, Urombrine, Urumbrine, Pyelectedan.

2.) 3, 5-Dijod-4-Pyridon-N-essigsäures Diäthanolamin



Mol. Gew. 510,1

Jodgehalt 49,8 %



Handelsname: Perabrodil, Dijodon, Diodrast, Umbradil, Neo-Tenebryl, Perjodal

## b) 3, 5-Dijod-4-Pyridon-N-essigsäures Diäthylamin



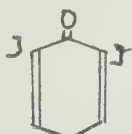
Mol. Gew. 478,1

Jodgehalt 53,1 %



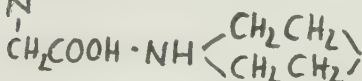
Handelsname: Iodopyracet

## c) 3, 5 ----- Morfolin



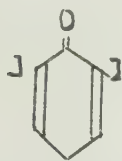
Mol. Gew. 492,1

Jodgehalt 51,6 %



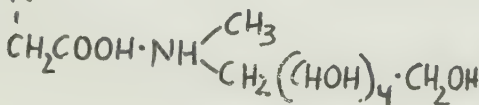
Handelsname: Joduron

## d) 3, 5 ----- Methylglucamin



Mol. Gew. 600,2

Jodgehalt 42,3 %



Handelsname: Perabrodil M

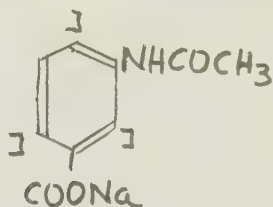
Nebenreaktionen leichter und schwerer Art konnten aber bei all diesen Präparaten nicht völlig ausgeschlossen werden.

Perabrodil allerdings hatte sich relativ gut bewährt und blieb bis 1950 das Mittel der Wahl

Zu diesem Zeitpunkt wurde ein entscheidender Fortschritt erzielt durch die Entwicklung der trijodierten Benzoate. Sie zeigten eine wesentlich geringere Toxizität trotz der um ein Jodatome im Molekül erhöhten Jodquantität (LANGECKER, HARVART, JUNKMANN).

Urokon war das erste Kontrastmittel dieser Art (1950).

3.) 3-Acethylamino-2,4,6-Trijod-Benzoesaures Natrium



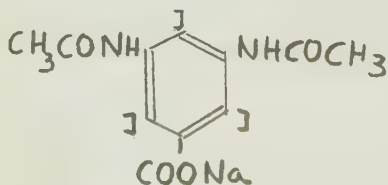
Mol. Gew. 578,9

Jodgehalt 65,8 %

Handelsname: Urokon, Diaginol, Jodopaque, Rheopak, Triabrodil, Trijodyl, Triopac, Triurol

Es folgten:

4.) 3,5-Diacetylamin-2,4,6-Trijod-Benzoesaures Natrium

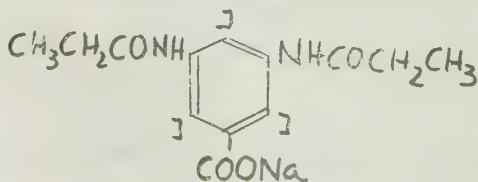


Mol. Gew. 663,9

Jodgehalt 59,9 %

Handelsname: Hypaque (1955), Urografen (1954), Renografin (1954)

5.) 3,5-Dipropionylamin-2,4,6-Trijod-Benzoesaures Natrium

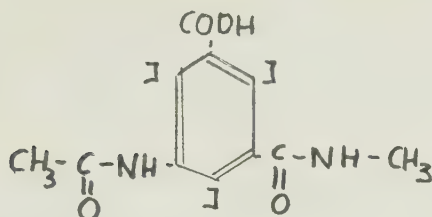


Mol. Gew. 663,9

Jodgehalt 57,4 %

Handelsname: Miokon (1954)

## 6.) 5-Acetylamino-2,4,6-trijodisophthalsäuremethyleamid



Mol. Gew. 614

Jodgehalt 62 %

Handelsname: Conray

Anhand jahrelanger klinischer Erfahrungen ist festgestellt worden, daß die Präparate Urografin und Hypaque, sowie das neuere Conray die geringsten Mortalitätsziffern aufweisen, wobei Conray den Vorteil hat, durch seine niedrige Viskosität leichter injizierbar zu sein.

Die Entwicklungsgeschichte der Kontrastmittel bis hierher hat viele Zwischenfälle und sogar nicht wenige Todesfälle zu verzeichnen. Dieses Problem steht immer wieder im Hauptinteresse. Man versuchte auf den verschiedensten Wegen und mit vielfältigsten Mitteln diesen Zwischenfällen zu begegnen. Auf eine Testung des Präparates selbst, sowie Testung des Patienten vor der Kontrastmittel-Applikation wurde besonderer Wert gelegt. Man glaubte hiermit eine eventuelle Überempfindlichkeit des Patienten feststellen zu können und dadurch die Häufigkeit der Nebenerscheinungen zu verringern.

Wir haben uns zur Aufgabe gestellt, den Fragenkomplex über Wert und Gefahren dieser Testung unter Ausnutzung der heutigen Literatur zu erörtern. Zu diesem Zweck müssen zunächst alle Fragen bezüglich der Pathogenese der Zwischenfälle diskutiert werden.

Zwischenfälle nach Kontrastmittel-InjektionenEINZELNE BEISPIELE

Es soll anhand einiger beispielhafter Fälle aus der Literatur zunächst der Symptomenkomplex dieser Zwischenfälle beschrieben werden:

Zu den leichteren Sekundärreaktionen zählen die Erscheinungen eines von HULT-BORN (1938) berichteten Falles:

1.) Ein 53-jähriger Mann mit Strictura urethrae wurde wegen komplizierter In-

fektion zur Ausscheidungs-Urographie überwiesen. Nach Injektion von 15 ccm Jodairal plötzlich starkes Jucken der Schleimhäute des Rachens, des Mundes, der Nase und der Augen. Die Injektion wurde sofort abgebrochen. Unmittelbar darauf trat eine Schwellung der Conjunctiven, mehrmaliges Niesen und Urticaria an Brust und Bauch auf. Alle Erscheinungen klangen bald ab. Bei näherer Befragung ergab sich, daß der Patient schon früher urticarielle Erscheinungen hatte.

Ähnlich liegt der von TSAMPLAKOS beschriebene Fall:

- 2.) Bei einer 26-jährigen Patientin, deren Urinbefund (Bakterien und Leukozyten) auf eine urologische Affektion hindeutete, zeigte eine röntgenologische Übersichtsaufnahme einen positiven Anhaltspunkt für zwei schattengebende Konkrementen. 12 Minuten nach Injektion von 20 ccm Uroselektan ziehende Schmerzen im linken Oberarm und linker Schulter. Injektion wird abgebrochen. Nach 3 Minuten an Hals, Wangen, Oberkörper, oberen und unteren Extremitäten unter Freilassung einer etwa 2 handbreiten Gürtelzone am Nabel ein Urticaria ähnlicher Ausschlag mit starkem Juckreiz, Fast gleichzeitig Ödeme an Augenlidern, Lippen, Ohr läppchen (ähnlich Quincke-Bild). Lichtscheuheit, Schwindelgefühl. Keine cardialen Symptome, kein Kollaps. Nach 21 Minuten Verschwinden des Exanthems. Nach einer weiteren 1/2 Stunde normaler Zustand der Patientin bis auf einige Quaddeln im Gesicht und am Hals.

HULTBORN beschrieb folgenden Fall:

- 3.) Kollapserscheinungen traten bei einem 51-jährigen Patienten auf, der sich wegen Schmerzen im Rücken einer Ausscheidungs-Urographie unterziehen mußte. In der Anamnese Asthma bronchiale seit 11 Jahren, Atemnot und Pfeifen in der Brust. 3 - 4 Minuten nach der Kontrastmittel-Injektion (Injektions-Dauer ca. 3 Minuten) wurde dem Patienten schlecht, er wurde cyanotisch, war von kaltem Schweiß bedeckt. Schließlich stellte sich Kiefersperre und Atemstillstand ein. Die Atmung kam nach Lösung der Sperre wieder in Gang, und wenige Minuten später besserte sich der Zustand und normalisierte sich nach einer weiteren 1/2 Stunde.
- 4.) NATTERMANN und ROBINS berichten von einer 53-jährigen Patientin, bei der die Ausscheidungs-Urographie wegen Schmerzen in der rechten Seite gemacht wurde. Nach 20 ccm Diodrast wurde sie cyanotisch, dyspnoisch und kollabierte: Feucht-klebrige Haut, kaum wahrnehmbarer Puls, RR 90/50. Nach Injektion von 0,5 ccm Epinephrin stieg der

Blutdruck auf 100/60, die Patientin fühlte sich wohler, aber es bildete sich ein Erythem ohne Quaddeln. Temperaturanstieg auf 39,2. Der Zustand normalisierte sich erst am folgenden Morgen. Die Patientin sagte, sie hätte sich gefühlt, als ob sie stürbe.

Zwischenfälle dieses Schweregrades dürften früher häufiger aufgetreten sein als in der Literatur publiziert wurde. Einige Statistiken sollen aufgeführt werden:

ROBBINS, FLETCHER, COLBY, SOSMANN und EYLER erhielten in 13,4 % von 1357 Fällen Nebenreaktionen nach Urokon. Nach Diodrast in 16,7 % bei 1415 Fällen.

EBBINGHAUS 25-30 % bei 3500 Fällen in 3 1/2 Jahren

MEYLER 8,53 % bei 1000 Fällen (1956-1961)

7,9 % bei 1000 Fällen

NESBIT, LAPIDES 49 % bei Urokon 50 %

RICHARDSON und ROSE Anstieg von 15 % der Reaktionen  
bei Urokon 50 %

LOWMAN et al 3,5 % bei Urokon 50 %

ROOT und STRITTMATTER 9,7 %

Die letzten Gruppen stammen aus einem Vergleich von 4 verschiedenen Kontrastmitteln in Gruppen von 200 Patienten, der von LENTINO, ZEITEL, JACOBSON erhoben wurde. Bei dieser Aufstellung ist zu erwähnen, daß ein Vergleich gleicher Mittel von verschiedenen Prüfern leicht subjektive Ergebnisse bringen kann.

Es sollten also möglichst alle Versuche von den gleichen Prüfern geleitet werden. Die Schwierigkeiten, eine genaue Statistik aufzustellen, werden offensichtlich, wenn man bedenkt, von wievielen Personen und verschiedensten Faktoren eine solche diagnostische Untersuchung abhängig ist.

OLSSON fand in 350 Fällen 24 % Nebenreaktionen nach Dijodon, bei Dijodon-D nur 6 % von 500 Fällen und bei Umbradil 25 % in 150 Fällen.

Von weitaus größerer Bedeutung bei der Ausscheidungs-Urographie sind die im Gegensatz zu den leichten Zwischenfällen recht selten auftretenden Todesfälle.

STAEHLER berichtet nach einer Umfrage aus dem Jahre 1942, daß bei etwa 660 000 Untersuchungen Todesfälle im Verhältnis 1 : 25 000 auftraten.

EMMETT konnte bei 1 Mill. Fällen eine Rate von 6,6 Todesfällen feststellen. Eine ähnliche Studie aus den Jahren 1942 - 1956 ergab eine Mortalitätsrate von 8,6 pro Mill.

FINBY erwähnt 2 letale Fälle unter mehr als 70 000 Ausscheidungs-Urographien.

Über weitere Todesfälle berichten TACHOT (1935), HULTBORN (1939), JUNGMICHEL (1940) und v. BRAUNBEHRENS, DOLAN, HUEBER (1941), SCHUBERT (1944), SIMON (1948), OLSSON (1949), ALWALL (1954), YOUNGBLOOD (1956), CULP (1957).

Nach zwei großen Statistiken von PENDERGRASS, RITCHIE, HILDRETH, ASCOVITZ aus dem Jahre 1958 wurden in den USA unter 4 Mill. Ausscheidungs-Urographien 31 Todesfälle aufgedeckt, von denen 25 als sofort klassifiziert wurden. Man unterscheidet zwischen sofort und verzögert auftretenden Todesfällen. Etwa 90 % erscheinen während oder sofort nach der Injektion.

Einige Beispiele aus der klinischen Studie von PENDERGRASS sollen folgen:

a) Eine 38-jährige Patientin wurde der Ausscheidungs-Urographie unterzogen wegen Poly- und Hämaturie, sowie Brennen beim Wasserlassen.

Keine allergische Anamnese. Nach der Injektion von etwa 5 ccm Diodrast Hitzeempfindung, sonst keine weiteren Symptome. Nach 18 ccm war die Patientin unfähig zu sprechen, fühlte sich aber nach wenigen Minuten besser. Dann plötzlich begann sie zu zittern und zucken, atmete stöhnend und war desorientiert. RR 140/70, Puls und Hautfarbe normal. 1/2 Stunde später war sie comatös und nicht mehr ansprechbar. Eine Lumbalpunktion ergab erhöhten Druck der Cerebrospinalflüssigkeit, sowie Blutbeimengungen. Der Tod trat 20 Stunden nach der Injektion ein. Die Sektion ergab Cerebralödem, akute Hyperämie der Pulmonal- und Abdominalgefäße, frisches Blut im Mund und Magen.

b) Ein weiterer Fall beschreibt einen 55-jährigen Patienten. In der Krankengeschichte: Subtotale Magenresektion, Cholezystektomie, Orchiektomie, Fraktur des linken Femur und Poliomyelitis. 5 Jahre vor der Einweisung hatte der Patient wiederholte Attacken gastrointestinaler Blutungen. Er klagte über Occipital-Kopfschmerz und Zustände der Desorientierung. Allergische Anamnese nicht feststellbar. 20 ccm Diodrast in 2 Minuten injiziert, fast sofort stand der Patient auf, schien ein Lungenödem zu haben, bekam klonische Krämpfe. Trotz Sauerstoff und intracardialer Injektion von Adrenalin starb er in wenigen Minuten.

c) Ein dritter Fall betrifft eine 42-jährige Frau, die wegen Verdacht auf Pyelonephritis zur Ausscheidungs-Urographie kam. Keine persön-

liche Allergie, aber in der Familie Asthma. Nach 2 ccm 35 % Diodrast klagte die Patientin über Erstickungsgefühl und Atemnot und starb ungefähr 3 Minuten nach der Injektion.

### ZUSAMMENFASSENDE SYMPTOMATOLOGIE

Das klinische Bild der Sekundärreaktionen nach intravenösen Kontrastmittel-Injektionen variiert. Folgende Symptome wurden einzeln oder in Gruppen beobachtet;

Prozentzahlen, die interessiert hätten, wurden nur in den wenigsten Arbeiten angegeben.

#### 1.) Subjektive Symptome des Allgemeinbefindens

|               |                                                                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kopfschmerzen | (Hultborn, Brüdigham, Moeller, Mann, Barry, Rose                                                               |
| Schwindel     | (Nicolai, Beutel, Weinberg, Wald                                                                               |
| Venenschmerz  | (Hueber, Oelssner, Meyler, Culp                                                                                |
| Armschmerzen  | (Robbins, Mann, Beutel, Zeitel, Wald, Barry, Rose                                                              |
| Übelkeit      | (Jungmichel, Hultborn, Pendergrass, Robbins, Frei, Simon, Sandström, Culp, Zeitel, Weinberg, Barry, Rose, Wald |
| Wärmegefühl   | (Olsson, Hasse, Frei, Mann, Zeitel, Wald                                                                       |

#### 2.) Symptome der Haut

|                      |                                                                                                              |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Allg. Juckreiz       | (Tsamplakos, Mann                                                                                            |
| Urticaria            | (Pendergrass, Robbins, Alken, Frei, Mann, Weinberg, Nicolai, Culp, Meyler, Zeitel, Olsson, Wald, Barry, Rose |
| Ausgedehnte Erytheme | (Nattermann, Beutel, Olson, Alken                                                                            |
| Einzelne Quaddeln    | (Nattermann, Tsamplakos, Olsson, Alken, Rees, Hasse, Linker, Dembowski                                       |

#### 3.) Symptome der Schleimhäute

|                         |                               |
|-------------------------|-------------------------------|
| Oedeme, Lid, Lippen     | (Tsamplakos, Vieten, Zeitel   |
| Jucken der Schleimhäute | (Hultborn, Nattermann, Beutel |
| Tränenfluß              | (Mann                         |
| Niesen                  | (Mann, Culp, Barry, Rose      |

## 4.) Symptome des Magen-Darm-Traktes

|           |                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brechreiz | (Vieten, Pendergrass (bei 102 Todesfällen 10 %), Frei, Wald, Olsson, Richter, Brüdigham, Moeller, Nicolai, Lapides, Boyd, Simon, Mann, Meyler, Beutel, Hildreth, Alken, Finby                                                    |
| Erbrechen | (Tsamplakos, Horsters, Jungmichel, Pendergrass (bei 102 Todesfällen 10 %), Olsson, Robbins, Richter, Ebbinghaus, Hildreth, Alken, Meyler, Weinberg, Mann, Lapides, Boyd, Culp, Beutel, Finby, Nicolai, Simon, Zeitel, Sandström` |

## 5.) Symptome des Respirationsapparates

|                      |                                                                                                                     |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hustenreiz           | (Tsamplakos, Barry, Rose, Frei                                                                                      |
| Dyspnoe              | (Nattermann, Pendergrass (bei 102 Todesfällen 75 %), Hildreth                                                       |
| Atemstillstand       | (Horsters, Jungmichel, Hildreth, Pendergrass (bei 102 Todesfällen 14 %) Olsson, Robbins, Root, Mullen, Aleya, Finby |
| Larynxoedem          | (Jungmichel, Robbins, Mann, Finby                                                                                   |
| Glottisoedem         | (Frei, Hasse et al.                                                                                                 |
| Lungenoedem          | (Dolan, Jungmichel, Pendergrass, Hildreth (bei 102 Todesfällen 22 %), Ebbinghaus                                    |
| Asthmatoide Zustände | (Pendergrass, (bei 102 Todesfällen 10 %) Frei, Robbins, Mann, Hasse, Zeitel, Hildreth                               |

## 6.) Symptome des Kreislaufs

|                                                         |                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blässe                                                  | (Hultborn, Pendergrass, Alken, Mann, Meyler, Nicolai, Olsson, Schubert                                                                                                   |
| Cyanose                                                 | (Olsson, Robbins, Root, Hultborn, Nattermann, Pendergrass (bei 102 Todesfällen 50 %), Hildreth, Mullen, Nesbit, Nicolai, Mann, Aleya, Barry, Rose, Dotter, Finby, Lowman |
| Puls klein, weich, frequent, häufig nicht mehr palpabel | (Olsson, Mann, Alken, Hultborn, Moeller, Nattermann, Pendergrass, Horsters, Brüdigham                                                                                    |

|                 |                                                                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blutdruckabfall | (Nattermann, Brüdigham, Moeller, Mann, Alken, Rowe, Olsson, Heathcote, Sandström)                                             |
| Herzstillstand  | (Pendergrass (bei 102 Todesfällen 6 %), Hildreth, Rigos, Larsen)                                                              |
| Arrythmie       | (Hildreth (bei 102 Todesfällen 2 %))                                                                                          |
| Tachycardie     | (Nicolai, Gordon, Heathcote, Cotrim, Read, Shaw, Weatherall, Rowe, Robb)                                                      |
| Schock          | (Pendergrass (bei 102 Todesfällen 63 %), Hildreth, Alken, Olsson, Nattermann, Jungmichel, Frei, Horsters, Brüdigham, Moeller) |

## 7.) Symptome des Nervensystems

|                 |                                                                                   |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Unruhe          | (Hultborn, Nattermann, Schubert, Ebbinghaus)                                      |
| Schweißausbruch | (Hultborn, Horsters, Pendergrass, Brüdigham, Moeller, Ebbinghaus, Mann)           |
| Verwirrung      | (Hultborn, Horsters)                                                              |
| Krämpfe         | (Pendergrass, Richter, Ebbinghaus, Schubert, Hildreth (bei 102 Todesfällen 12 %)) |
| Bewußtlosigkeit | (Hultborn, Jungmichel, Schubert, Robbins, Mann, Simon, Sandström, Richter)        |

## Ursachen der Zwischenfälle

Es ergibt sich nach dem Überblick über den Symptomenkomplex der Zwischenfälle zunächst folgendes Problem: Handelt es sich um eine direkte toxische Wirkung oder um eine Überempfindlichkeitsreaktion? Um dies festzustellen, ist zu prüfen, in welcher Form das Kontrastmittel ausgeschieden wird.

## AUSSCHIEDUNGSMECHANISMUS

Intensive Versuche und Testungen betrafen diese Frage. Im Hinblick auf die Nierenfunktion ist eine schnelle und vollständige Ausscheidung von großer Bedeutung. (OLSSON, HILDRETH et al.) Ungefähr 1/2 bis 1 Ltr. Urin wird pro Tag produziert.

Die Exkretion kann während der Ausscheidungs-Urographie etwas ansteigen durch den diuretischen Effekt der Kontrastmittel. Das Kontrastmittel wird teilweise durch Ultrafiltration der Glomeruli, teilweise durch das Tubulusepithel ausgeschieden. Die Menge der Ausscheidung variiert von Mittel zu Mittel und ist direkt proportional zur Konzentration des Kontrastmittels im Plasma. Ein hochkonzentriertes Kontrastmittel, das nicht an die Plasmaproteine gebunden ist, bewirkt eine stärkere Ultrafiltration. Dieser Anstieg der Filtration ist begleitet

von einer Verstärkung der Diurese. Die erhöhte Ausscheidung steht also im Gleichgewicht mit der erhöhten Urinmenge, so daß die Konzentration des Kontrastmittels im Urin unverändert bleibt. Man hat diese Ergebnisse durch Versuche mit Paraaminohippursäure bestätigen können, die ähnlich ausgeschieden wird wie die Kontrastmittel.

### TOXIZITÄT DER KONTRASTMITTEL

Ist das Kontrastmittel von der pharmazeutischen Industrie auf seine Toxizität hin ausreichend getestet worden? Liefern Laboratoriums- und Tierversuche genügend Beweise für die Unschädlichkeit?

Man unterscheidet zwischen allgemeinen Kontrastmittel-Reaktionen und lokaler Schädigung. Chemisch-physikalische Struktur und Möglichkeiten des Kontrastmittels sind bezüglich der Toxizität von großer Bedeutung.

(SANDSTRÖM, OLSSON, BROMAN, VIETEN, van de BERG).

Nach JACOBI ist jede Substanz Gift, die durch Wirksamwerden ihrer physikalisch-chemischen Kräfte - ausgenommen sind alle grob mechanischen Einflüsse - auf die Lebensvorgänge eines Individuums schädigend einwirkt.

Versuche und Testungen ergaben, daß die Letaldosis bei diiodierten Kontrastmitteln ungefähr bei 3,8 g pro kg Körpergewicht liegt. Die trijodierten Kontrastmittel erwiesen sich mit einer Letaldosis (LD) 50 von 10 - 15 g pro kg Körpergewicht als wesentlich weniger toxisch.

(OLSSON, OELSSNER, van de BERG, HART). Die Testungen mit Hypaque und Urografin (LANGECKER 1954, HOPPE 1956) ergaben besonders günstige Ergebnisse.

Tierversuche zeigten eine Abhängigkeit der allgemeinen Verträglichkeit von der Dosis. Sie ist hier aber weit größer als bei der menschlichen Ausscheidungs-Urographie. Also kann man nur in den seltensten Fällen eine Überdosierung als Ursache der Zwischenfälle annehmen.

Bei Hunden z.B. ergeben sich nach 8 ccm pro kg Körpergewicht von einer 25-prozentigen Lösung keinerlei Reaktionen. (SOLLMANN) Erst weit größere Dosen bewirken bei Hunden einen verzögerten toxischen Effekt. Es kam erst 12 - 36 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation evtl. zu Unruhe, peripherem Oedem und Tod auf Grund von zentraler Paralyse.

Die allgemeine Verträglichkeit von Urokon betrug nach LANGECKER, HARTVART, JUNKMANN 1953 bei der Ratte II, 6 g/kg Körpergewicht. Von Kaninchen wurde 4,0 g/kg intravenös gut vertragen. Je ein Hund zeigte nach 4,0 und 2,0 g/kg Gähnen, Erbrechen und rasche Erholung. 1 g/kg wurde ohne Erscheinung vertragen.

Die Beziehung zwischen Dosis und Mortalität (van de BERG) für alle die Substanzen sind genau bestimmt. Deshalb konnten die Intoxikationssymptome nur dann beobachtet werden, wenn die Injektionsdosis nahe der Letaldosis lag. Von dieser Schwelle an stieg dann der Prozentsatz der Mortalität sehr rasch. Bei den trijodierten Präparaten töteten 1000 mg./kg weniger als 5 % der Versuchsmäuse, während bei 1400 mg./kg die Hälfte starb. Bei einer relativ schwachen Erhöhung der Dosis stieg die Toxizität, die vorher zu vernachlässigen war, erheblich an.

### DOSIS UND KONZENTRATION

Ein immer wieder aktuelles Problem der allgemeinen Kontrastmittel-Verträglichkeit betrifft die Versuche über Quantität und Konzentration des Kontrastmittels.

Sie sollten so bemessen sein, daß ausgezeichnete Schattenwirkung erzielt wird, auf der anderen Seite aber kein höherer Prozentsatz an Nebenreaktionen resultiert.

Lange Zeit nahm man an, daß erhöhte Kontrastmittel-Mengen und Konzentrationen einen Anstieg der Sekundärerscheinungen bedingen (v. BRAUNBEHRENS, RAVINA, BROMAN, OLSSON, ALKEN, COTRIM, PENDERGRASS), oder diese Autoren sahen wenigstens eine Möglichkeit ihrer Entstehung hierin.

Auch der Schweregrad der Reaktion ist nach BRÜDIGHAM, MOELLER, v. BRAUNBEHRENS abhängig von der Menge des zugeführten Mittels.

COTRIM konnte im Tierversuch nachweisen, daß die Beziehung zur Dosis im Wesentlichen auf den osmotischen Druck der Kontrastmittellösung zurückzuführen sei, der sich bereits bei langsam injizierten urographischen Dosen in einer Blutdrucksenkung und einer Pulsbeschleunigung bemerkbar machen kann. Der osmotische Druck des 75 %igen Uroselectan B entspricht beispielsweise bei 0° C einem Druck von 133 at., bei 25° C einem Druck von 145 at. Alle Kontrastmittel-Wirkungen auf die Herzfunktion, den Kreislauf und die Atmung lassen sich bis zum atrio-ventriculären Block und bis zum inspiratorischen Atemstillstand mit der Injektion einer Kochsalzlösung gleichen osmotischen Druckes nachahmen. Dem osmotischen Druck der Kontrastmittel muß daher bei der Entwicklung der Sekundärerscheinungen eine große Bedeutung zukommen (OELSSNER).

Eine Überdosierung kann nach van de BERG eine respiratorische Depression zur Folge haben, die bisweilen bis zur Apnoe reichen kann.

Nach SCHLUNGBAUM ist die renale Ausscheidung bei erhöhter Kontrastmittelmenge in erheblichem Maß behindert, der Abstrom in das Gewebe jedoch ungestört.

Auch vor Zweitinjektionen wurde aus Gründen, die später erklärt werden sollen, gewarnt (van de BERG, MANN, DOTTER, ROWE).

In der Regel werden heute 20 ccm des Kontrastmittels bei der Ausscheidungs-Urographie injiziert. Diese Dosis hatte sich relativ gut bewährt (OLSSON, EB-BINGHAUS, PENDERGRASS etc.).

Bei Kindern muß die Kontrastmittel-Menge nicht so hoch sein, darf aber auch nicht zu gering gewählt werden, da die Kontrastgebung durch geringere Tubulussekretion bei Kindern zu schwach wäre (OLSSON).

Die jüngsten Berichte und Versuche auf diesem Gebiet widerlegen die Ansichten über die bisher für günstig gehaltenen Injektionsmengen.

Es stellte sich heraus, daß man - wie auch bei der Angiocardiographie üblich - ohne größeres Risiko höhere Dosen verwenden kann. Falls aus irgendwelchen technischen Gründen die Füllung des Nierenbeckens nicht ausreichend sei, könne eine weitere Dosis von 20 - 40 ccm injiziert werden.

WILSON et al. hatte ausgezeichnete Erfolge - ohne Anstieg der Zwischenfälle - bei einer Zweitinjektion von Hypaque etwa 15 Minuten nach der Erstinjektion.

HEETDERKS et al. berichteten kürzlich von ihren Versuchen mit größeren Dosen und höheren Konzentrationen der Kontrastmittel. Bei 2361 Fällen in den Jahren 1955 - 1959 erreichten sie mit 30 ccm 50 %igem Hypaque gute Röntgenbilder. Sie steigerten 1960 - 1962 bei 1875 Untersuchungen die Menge auf 50 ccm und benutzten 90 %iges Hypaque. Auch hier erzielten sie röntgentechnisch, sowie in der Frage der Verträglichkeit beste Erfolge.

ROSS konnte bei mehr als 1500 Untersuchungen mit 50 - 60 ccm Hypaque beweisen, daß hochdosierte Kontrastmittel-Injektionen keinerlei Anstieg der Nebenreaktionen bewirken. Das Präparat wurde langsam gespritzt.

Er führte hochdosierte Kontrastmittel-Untersuchungen, auch sekundär nach minderwertigen Urogrammen aus.

So waren bei 10 Pyelographien die Röntgenfilme in 3 Fällen leicht verbessert, 3 Fälle, ohne jede Sichtbarmachung nach der ersten Untersuchung mit geringer Kontrastmittel-Menge, zeigten deutliche Kontrastgebung und nur 4 Zweituntersuchungen blieben erfolglos.

Ein Vergleich von konventionellen und hochdosierten Pyelographien zeigte deutlich, daß bei Patienten mit Niereninsuffizienz größere Kontrastmittel-Quantitäten die Zahl der erfolgriehen Untersuchungen ansteigen ließen.

Auch dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu allen herkömmlichen. Es wird spä-

ter noch behandelt werden. ROSS weist darauf hin, daß die Fälle von sporadischer akuter Niereninsuffizienz nach Ausscheidungs-Urographie jeweils nur dann auftraten, wenn die trijodierten Kontrastmittel nicht verwendet wurden.

SCHWARTZ injizierte bei 131 Patienten mit verschiedenem Schweregrad einer Niereninsuffizienz 60 ccm eines trijodierten Kontrastmittels (z.B. Hypaque, Renografin, Miokon) und konnte keinerlei Nebenerscheinungen bei dieser erhöhten Dosis feststellen.

Die zuletzt berichteten Ergebnisse über die erfolgreichen Pyelographien mit hochdosierten Kontrastmittel-Injektionen, selbst bei Anwesenheit von Nierenschäden, bedeuten einen großen Fortschritt in der urologischen Diagnostik. Ganz neue Aspekte bringt die vor kurzem publizierte Arbeit von WHITESEL und HELLER.

Diese Autoren erreichten ausgezeichnete Kontrastgebung und vorzügliche Verträglichkeit bei Kontrastmittel-Applikation in Form einer Infusion von 90 ccm ungelöstem Hypaque. Hier wurde also außer der neuen Infusionstechnik die Kontrastmittel-Menge weiter erhöht.

Etwa 2 ccm werden als Initialdosis infundiert, dann 5 Minuten unter genauer Beobachtung des Patienten abgewartet, um eventuelle Störungen aufdecken zu können.

Über einen Zeitraum von 30 - 50 Sekunden werden anschließend 30 ccm Hypaque gegeben und die Infusion mit 60 Tropfen pro Minute fortgesetzt.

Die Autoren halten sogar Infusionen mit 150 ccm Kontrastmittel über 30 Minuten bei reduzierter Nierenfunktion für angebracht.

Bei den Versuchen von WHITESEL und HELLER wurde nur einmal eine kurze Übelkeit bemerkt, ein anderer Patient zeigte eine etwa 10 Minuten dauernde Schmerz-sensation an der Einstichstelle, die aber sofort durch ein Lokalanästhetikum beseitigt werden konnte. Renale Veränderungen, sowie schwere Zwischenfälle traten nie auf. Kinder vertrugen eine Dosis von 2 mg Hypaque oder sogar mehr pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 30 Minuten anstandslos.

Diesen neuesten Versuchsergebnissen mit der Infusionstechnik mangelt es vielleicht noch an Erfahrung, um Endgültiges sagen zu können. Es ergibt sich aber nach den ausgezeichneten Erfolgen die Forderung einer intensiven Forschung auf diesem Gebiet. Und eine direkte Abhängigkeit von Kontrastmittel-Quantität und Anstieg der Zwischenfälle kann wohl mit allergrößter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

### LOKALE TOXIZITÄT

Nach diesen Versuchen über die allgemeine Verträglichkeit tritt die Frage nach

der lokalen Toxizität auf. Hier hat ein ganz neuer Begriff über Ursachen und Gründe der Zwischenfälle viel Interesse hervorgerufen.

### AGGLUTINATION der ERYTHROZYTEN

Man hat festgestellt, daß die Injektion von hypertonen Lösungen einschließlich der Kontrastmittel zu einer diffusen intravasalen Verklebung der Erythrozyten führen kann. (BERNSTEIN, EVANS, EMMETT, HOPPE, SOBIN).

Die Erythrozytenaggregate wurden am besten in den kleinen Gefäßen gesichtet, wie z. B. in der Pia mater, den Dünndarmmesenterien, dem subcutanen Gewebe, sowie in den Skleral- und Konjunktivalgefäßen.

Gefäßveränderungen erschienen wenige Minuten nach Injektion und verschwanden generell etwa nach 20 Minuten.

Bei Hunden wurden ähnliche Versuche unternommen. Das Phänomen dieser Veränderungen der Mikrozirkulation mit Bildung von Erythrozytenagglutinationen wurde unter vielen anderen Bedingungen beschrieben. 1925 wurden erstmals im Detail Wirkungen von hypertonen Lösungen auf die Chemie des Blutes gezeigt (HANZLIK).

KNISELY und BLOCH 1942 sahen rote Blutkörperchen, die bei akuter Alkoholintoxikation, bei Malaria oder anderen Systemerkrankungen verklebten. Später, 1945 bemerkten sie dieselben Erscheinungen bei traumatischem Schock. Mit Aufmerksamkeit beobachteten sie, daß alles zirkulierende Blut sich zu einem bestimmten Zeitpunkt während des gesamten Kreislaufs in Gefäßen befindet, die einen inneren Durchmesser haben, der ein, zwei höchstens dreimal so groß ist wie der Durchmesser eines Erythrozyten. Bei einer Klumpung würden also die Gefäße hier verstopfen. Man glaubte, daß der Grund für diese plötzliche Verklebung irgendeine Substanz sei, die mit den die Blutgerinnung auslösenden Faktoren verglichen wurde.

BRIGELOW (1949) unterstützte diese Auffassung.

THORSEN und HINT (1950) beobachteten eine lineare Beziehung zwischen kolloidaler Konzentration und der BKS. Sie zeigten, daß eine Prophylaxe und Therapie mit hydrolysiertem oder niedrigmolekularem DEXTRAN (= chemisch indifferentes, elektrisch ungeladenes Polysaccharid, zusammengesetzt aus Glucosemolekülketten) die Bildung von Agglutinationen und dem gleichzeitigen Abfall des Hämoglobingehaltes verhütet bzw. beides rückgängig macht.

GELIN (1957) bestätigte diese Erfolge mit Dextran ebenfalls nach Traumen, Quetschungen, Verbrennungen, Frakturen und nach experimentellen Injektionen mit hochmolekularem Dextran.

Er nahm an, daß Akkumulation von großen Molekülen im Plasma zu einer reduzierten Suspensionsstabilität des Blutes führt, - diese soll durch Dextraninjektio-

nen unverändert bleiben.

LONG und LILLEHEI demonstrierten den günstigen Effekt des Dextrans bei Verklebungen nach verlängertem Cardiopulmonalbypass.

BERNSTEIN und EVANS (1961) benutzten bei der Erforschung der Toxizität hauptsächlich 90 %iges Hypaque. Experimentelle Versuche bewiesen, daß eine toxische Manifestation das Ergebnis von Erythrozytenagglutinationen ist. Bei Versuchen mit Hunden konnten sie demonstrieren, daß eine Injektion von niedermolekularem Dextran 10 Minuten vor Injektion des Kontrastmittels schwere Reaktionen, wie z.B. Leberstauung, zentrale Lebernekrose verhütet. Sie stellten wie GELIN fest, daß diese Schutzwirkung in der Aufrechterhaltung der Suspensionsstabilität des Blutes besteht und somit eine Unterbindung jeglicher Agglutinationen der Erythrozyten bedeutet.

Wie HOPPE und READ 1959 feststellten, tritt diese intravasale Agglutination durch Injektion zahlreicher hypertonen Lösungen, einschließlich der Kontrastmittel, auf.

Die Lösungen penetrieren sofort in die roten Blutkörperchen (CHAPLIN). Diese werden dann zerstört. Die Erythrozytenagglutination ist die erste Stufe dieser paradoxen Hämolyse, die dann eintritt, wenn nach der Passage durch den Kreislauf die Zellen wieder in normale Umgebung gelangt sind. Der Grad der osmotischen Konzentration der hypertonen Lösung soll nach READ ein wichtiger Faktor für die Erythrozytenanhäufung sein. Je höher die Konzentration, desto häufiger die Agglutinationserscheinungen. READ forderte die Verminderung der osmotischen Aktivität der Kontrastmittel, und zwar eventuell durch Herabsetzen der Löslichkeit oder Steigerung des Molekulargewichtes der Kontrastmittel.

READ berichtet über isolierte Perfusionsversuche, die demonstrieren, daß der pulmonale Gefäßwiderstand und der Druck der Pulmonalarterien nach Injektion solcher hypertonen Lösungen merklich durch Anwesenheit der Erythrozyten ansteigt. Er ist der Meinung, daß diese Blockierung der Pulmonalzirkulation ein Cor pulmonale und Tod hervorruft.

CHAPLIN vertritt die Ansicht, daß konzentrierte Kontrastmittel die Erythrozyten direkt zerstören, und bei in vitro Versuchen die Erythrozyten nur agglutinieren, wenn der Blutstrom weitgehend retardiert ist, also Blut und Kontrastmittel nicht in Bewegung sind. Die Verklebung soll bei Bewegung sofort wieder verschwinden.

Van de BERG dagegen sagt, daß die Hypertonität der Kontrastmittel außer bei den Agglutinationen nicht als Faktor für die Toxizität angegeben werden dürfe. Er meint wie MANN, BROMAN und OLSSON, sowie HÜGIN, daß die toxische Wirkung der Kontrastmittel prinzipiell in einem Anstieg der Capillarpermeabilität besteht. Dies sei nur eine direkte Konsequenz der unterschiedlich langen

Berührung zwischen Endothel und Kontrastmittel. Es wäre also die erste Läsion biochemischer Art. Eine Erklärung hierfür wäre die Verminderung der parietalen Albumine. Die Kontrastmittel fixieren sich an den Plasmaalbuminen. Es besteht eine direkte Relation zwischen der Affinität der Kontrastmittel zu diesen Plasmaalbuminen und seiner Toxizität.

### EKG - VERÄNDERUNGEN

Eine weitere lokale Schädigung wurde am Herzmuskel beobachtet (NICOLAI, EPSTEIN, HOPPE, READ, GORDON, BRAHMS). Sie entsteht direkt oder indirekt durch Vagusstimulation (NESBIT und NESBITT, van de BERG). Die Kontrastmittel bewirken alle eine Bradykardie (HOPPE, READ, BERNSTEIN, EVANS).

Da Vagotomie, Atropinisierung, sowohl wie Adrenalin, Antihistaminika, Pituitin und Epinephrin keinen Einfluß auf den Blutdruck haben, glauben GORDON und BRAHMS dagegen, daß die Bradykardie eine direkte Wirkung der Kontrastmittel-Injektion auf den Herzmuskel ist.

Es folgt eine typische, von GORDON und BRAHMS beobachtete Reaktion nach Diodrast (Perabrodil) - Applikation:

Versuchstieren wurden 20 ccm 70 %iges Diodrast schnell injiziert. Nach 1 - 2 Sekunden leichter Anstieg des diastolischen und systolischen RR ohne Veränderung der arteriellen Pulswellenkontour. Zwischen 2 - 5 Sekunden im EKG leichter Anstieg des Ventrikelkomplexes, besonders in Ableitung II und III. Es folgten progressive Veränderungen in der T - Welle und den ST - Intervallen (auch von van de BERG beschrieben). Nach 10 Sekunden zeigte die arterielle Pulswellenkontour sich verstärkende Veränderungen, vermutlich durch Vasodilatation (HÜGIN, MANN, van de BERG). Sie zeigte nach etwa 30 Sekunden ihren Höhepunkt. Nach 10 Sekunden verlangsamte sich die Herzgeschwindigkeit, nach 15 Sekunden Abfall des arteriellen Druckes, diastolisch mehr als systolisch. Nach 4 Minuten ungefähr normalisierte er sich wieder, das EKG nach 2 - 3 Minuten, die arterielle Pulswellenkontour nach 5 - 10 Minuten. Zwischen 10 - 30 Sekunden größte Atemtiefe, profuse Salivation wurde manchmal nach einigen Minuten bemerkt.

EKG - Veränderungen traten bei der Mehrzahl aller Versuchshunde auf. Flüchtiger Anstieg der Amplitude des QRS - Komplexes in Ableitung II und III erschienen innerhalb von 1 - 2 Sekunden nach der Injektion. Gelegentlich stiegen  $T_2$  und  $T_3$  zu dieser Zeit in der Amplitude. Charakteristischerweise zeigten die T - Wellen in Ableitung II und III innerhalb von 5 - 10 Sekunden progressive Veränderungen---- fallend, steigend oder umgekehrt, manchmal begleitet von einer Senkung des ST - Intervalles.

Bei der Herzgeschwindigkeit war bei 15 - 45 % eine Verlangsamung zu beobachten. (ROWE) Eine deutliche Tendenz für diese Verlangsamung wurde bemerkt, wenn die Anfangsgeschwindigkeit sehr hoch war. 10 Sekunden nach der Injektion setzte sie ein, erreichte den niedrigsten Punkt nach 30 Sekunden, blieb weitere 30 Sekunden gleich und kehrte dann allmählich wieder zur Initialgeschwindigkeit zurück. In einigen Fällen hielt die Bradykardie während des ganzen Experimentes an.

Auf der Höhe des Diodrast-Effektes zeigte der Femoralispuls einen schnelleren Anstieg und schnelleren Verlust der diastolischen Welle. Er wies vorher eine Reduktion des peripheren Widerstandes auf.

Zweimal trat Pulsus alternans auf ohne korrespondierende Veränderungen im EKG. Dies war eine späte Erscheinung 5 - 10 Minuten nach der Kontrastmittel-Gabe.

Einmal verschwand der Pulsus alternans durch Epinephrinkombination nach 2 Sekunden sofort. Beim zweiten Tier wurde er über eine Stunde beobachtet und normalisierte sich erst am nächsten Morgen vollständig.

EPSTEIN und NICOLAI erbrachten bei ihren Untersuchungen den Nachweis, daß nach Kontrastmittel-Injektion die Patienten über Schmerzen in der Brust klagten. Das angeschlossene EKG zeigte Coronarinsuffizienz an. Auch schaumiges Sputum wird von diesen Autoren als Zeichen akuter linksseitiger Herzinsuffizienz gewertet.

NESBIT und NESBITT machten Versuche an 10 Patienten mit 50 ccm 70 %igem Urokon. Das EKG wurde schon vor der Injektion, während und auch nach der Injektion angeschlossen. Sie fanden keinerlei nennenswerte Veränderungen, die irgend einen Grad von Coronarinsuffizienz oder Myocardischämie zeigen konnten. Leichte Tachycardie trat auf und geringe Veränderungen, die von der Vasostimulation und respiratorischen Alterationen abhängig waren.

HILDRETH, TONDREAU, PENDERGRASS und RITCHIE, sowie HABERSTUMPF glauben den Beweis für eine generell schwache Toxizität der Kontrastmittel in der Anwendung bei der Angiocardiographie zu sehen. Hier sind die Quantitäten der Kontrastmittel wesentlich größer als bei der Ausscheidungs-Urographie. Wäre also Toxizität der wichtigste Faktor bei allen Kontrastmittel-Reaktionen, so sollte man bei der Angiocardiographie einen höheren Prozentsatz an Komplikationen erwarten. Der Unterschied aber ist nicht wesentlich.

### RENALE VERÄNDERUNGEN

Die Kontrastmittel können trotz normalerweise ausgezeichneter Ausscheidung manchmal renale Läsionen hervorrufen (van de BERG). IDBOHRN und BERG (1954)

stellten eine Hyperämie der Glomeruli sofort nach der Injektion bei Kaninchen fest, darauf ein Albuminexsudat in der Bowmann'schen Kapsel. Nach einigen Stunden traten Leukozyten in die Glomeruli und die Tubuli füllten sich mit dem Albuminexsudat. Sie sahen aus wie Hyalinzyylinder. Nach 24 Stunden stellte man in der Rinde infarktähnliche Veränderungen fest. Nach Ansicht der Autoren schien die Läsion hauptsächlich auf einem Anstieg der Tubuluspermeabilität zu beruhen.

Einzelne Fälle von akuter Anurie sind in der Literatur nicht unbekannt (OLSSON, ALWALL, PERILLIE, CONN).

Sie wurden als Folge plötzlicher Praecipitation in den renalen Tubuli beschrieben.

### REAKTIONSLAGE DES PATIENTEN UND IHRE PRÜFUNG

Die allgemeine Testung der Kontrastmittel und die klinische Erfahrung haben bewiesen, daß eine primäre Toxizität trotz geringer lokaler Schädigung auszuschließen ist. Es scheint also nach Kontrastmittel-Applikationen ein anderer Mechanismus im Körper in Gang gesetzt zu werden, der jedoch nicht bei jedem Individuum Zwischenfälle erzeugen muß. Nach den negativen Ergebnissen der allgemeinen Testung glaubte man, durch Testung des einzelnen Patienten eine eventuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Mittel aufdecken zu können. Die "unterschiedliche Reaktionslage" würde dann Auskunft über gefährvolle bzw. gefahrlose Kontrastmittel-Applikation geben. (BRÜDIGHAM, MOELLER, HABERSTUMPF). Eine der häufig vertretenen Ansichten über die Entstehung der Nebenreaktionen ist die einer allergischen Manifestation (HULTBORN, DOLAN, NATTERMANN und ROBINS, HILDRETH et al., ALEYA, HAINES, OLSSON). Der Begriff ALLERGIE wird allgemein gebraucht, um verschiedene Zustände zu benennen (wie z. B. Asthma oder Heuschnupfen), die durch Einflüsse einer bestimmten Substanz auf den Organismus hervorgerufen werden. Im weiteren Sinne auch für verschiedene Empfindlichkeiten, welche z.B. bei Infektionen, Nahrungs- oder Arzneimittelgebrauch entstehen (SANDSTRÖM).

Nach KÄMMERER ist unter dem Begriff der Allergie bzw. der Idiosynkrasie eine spezifische Reaktivität gegen bestimmte, für den normalen Organismus harmlose Stoffe (Antigene) zu verstehen. Es besteht eine Abhängigkeit der Reaktion von der Empfindlichkeit und Empfänglichkeit des Organismus. Das Erscheinen der Reaktionen wäre also sekundärer Natur. Es kommt auf den "Zustand der veränderten Reaktionslage" als allgemeinstem Ausdruck der Allergie an.

### ALLERGIEMECHANISMUS

Um den Reaktionsmechanismus zu erklären, muß erst einmal der Begriff Aller-

gie dargelegt werden: (HAMPERL). Einmaliges oder mehrmaliges Zusammentreffen mit einer schädlichen Substanz vermag den Körper so zu ändern, daß er sich schließlich dieser Schädlichkeit gegenüber anders verhält, als er es normalerweise täte. Der Körper ist allergisch geworden. Beim ersten Zusammentreffen des Organismus mit dieser Substanz werden Stoffe gebildet, die man ANTIKÖRPER nennt. Alle Stoffe, die diese Fähigkeiten haben, nennt man ANTIGENE.

Nach LANDSTEINER existieren natürliche komplexe Antigene, die, wie die künstlich dargestellten Komplexantigene aus zwei Teilen bestehen: einem die Bildung von Antikörpern bedingenden Protein und einem in vitro speziell reagierenden Anteil, der aber verglichen mit dem ursprünglichen Antigen nur sehr gering wirksam ist. Für die eiweißfreien spezifischen Substanzen mit fehlender oder schwacher Antigenwirkung wurde von LANDSTEINER die Bezeichnung "HAPTEN" vorgeschlagen.

### JODÜBEREMPFINDLICHKEIT

Als Grund für die Entstehung der sogenannten allergischen Reaktionen nach Kontrastmittel-Applikation wurde zunächst einmal das in dem chemisch und strukturell sehr unterschiedlichen Kontrastmittel konstant enthaltene Jod angesehen. Man vermutete, daß es sich um Erscheinungen einer Jodüberempfindlichkeit handle (v. BRAUNBEHRENS, JUNGMICHEL, HORSTERS, TSAMPLAKOS, HUEBER, SCHUBERT). Diese glaubte man durch Jodanstriche oder durch Testung mit Jodpräparaten, wie Jodkali herausfinden zu können. Bei positivem Ausfall dieser Untersuchung sollte von der Kontrastmittel-Applikation abgesehen werden. Die toxisch allergisierende Wirkung des Jod ist hinreichend bekannt. Seine Nebenreaktionen, wie z. B. Jodakne und Jodschnupfen faßt man unter dem Begriff JODISMUS zusammen (GRONEMEYER, HANSEN). Sicher aber ist, daß nur freie Jodatome diese toxischen Fähigkeiten besitzen (ERBEN).

Überempfindlichkeitsreaktionen nach Kontrastmittel-Applikation wären also nur möglich, wenn Jodatome in der Körperpassage abgespalten würden und frei vorlägen (KNOEFEL).

Bei allen Kontrastmitteln handelt es sich aber um organische Verbindungen, die das Jod in fester, komplex gebundener Form enthalten (SANDSTRÖM, HILDRETH, OELSSNER, LANGECKER). Nur so ist das Jod in solchen Mengen - wie bei den Kontrastmittel-Darstellungen nötig - ohne Schaden dem Organismus einzuverleiben.

Gegen das Vorhandensein freier Jodatome und damit toxische Jodwirkung spricht auch die Tatsache der geringeren Sekundärererscheinungen nach Einführung der trijodierten Präparate (ZEITEL, LENTINO, MAY, SCHILLER, BOTNER). Hier hätte dann bei der Erhöhung der Jodquantität ein Anstieg der Nebenreaktionen

registriert werden müssen. Doch die Praxis hat das Gegenteil bewiesen. Außer- dem erbrachten Laboratoriumsversuche der pharmazeutischen Werke, sowie von HUEBER, WOLFROMM, HULTBORN, JUNGMICHEL, SCHUBERT, LANGECKER et al. den Nachweis für die Stabilität des Komplexes. Man erhitzte z.B. eine 35 %ige Perabrodil-Lösung in gleichen Mengen von Wasser, 1/10 n Natronlau- ge, Normalnatronlauge, Normalsodalösung und 5 n Natronlauge eine Stunde lang auf 100 Grad (JUNGMICHEL), untersuchte mit Silbernitrat und salpetri- ger Säure (LANGECKER) und stellte nur in den seltensten Fällen geringe Spuren von freiem Jod fest.

Als Beweis dieser in vitro-Versuche wurden Harn- und Serumuntersuchungen beim Menschen vorgenommen. Nach HECHT ist mineralisiertes Jod sehr gut harnfähig.

JUNKMANN wandte für den Nachweis im Harn und Blut folgendes Prinzip an:

Oxydative Abspaltung des Jods bei stark schwefelsaurer Reaktion mit ges. Ka- liumpermanganat in kochendem Wasser 60 Min. lang, Reduktion des Manganats und  $MnO_2$  mit Nitrit, Entfernen des Nitrits mit sulfaminsaurem Ammon und jo- dometrische Bestimmung des Jodats.

Er konnte eine Abspaltung des Jods im Stoffwechsel weder bei untersuchten La- boratoriumstieren noch beim Menschen durch Harnuntersuchungen feststellen und damit wiederum die Stabilität des Kontrastmittel-Komplexes im mensch- lichen Organismus beweisen.

Zur weiteren Klärung einer eventuellen Überempfindlichkeit wurden die Jod- testungen vorgenommen. RADELET berichtete von einem allergischen Zwischenfall mit Perabrodil, bei dem die spätere Testung mit Jod und Jodkali keinerlei Reaktionen ergaben. Andererseits erwähnte SCHAFFHAUSER einen Patienten, der die Uroselektangabe gut vertrug, aber auf Jodanstrich reagier- te.

Es handelt sich demnach also um eine Überempfindlichkeit gegen das ganze komplexe Kontrastmittel (EBBINGHAUS, VIETEN). Auch van de BERG vertritt diese Ansicht. Er gibt als Beweis für die Annahme, Jod sei als Entste- hungsfaktor auszuschließen, folgendes an:

Durch experimentelle Entfernung der Jodatome aus dem Umbradilmolekül konnte er mit diesen jodfreien Verbindungen die gleiche Anzahl von Nebener- scheinungen beobachten, wie vorher nach Applikation des jodhaltigen Kon- trastmittels.

Auch FROMMHOLD und BRABANT sahen in dem Gallen-Kontrastmittel nicht das Jod als Allergen an, sondern den gesamten Molekülkomplex. Die Prüfung der Reaktionslage durch eine Testung mit Jodpräparaten hat sich deshalb als ungeeignet erwiesen, und es ergibt sich die Forderung einer Testung mit dem

zum Ausscheidungsurogramm vorgesehenen Kontrastmittel (HASSE, LINKER, DEMBROWSKI, REES, HABERSTUMPF). Hier stehen vier verschiedene Testmethoden zur Verfügung, die später besprochen werden sollen.

Man ging bei der Einführung dieser Testungen davon aus, eine Überempfindlichkeit bzw. Allergie des Individuums gegenüber dem ganzen chemischen Komplex feststellen zu können (RADELET, SCHUBERT).

Nach SANDSTRÖM, BERSACK und WHITACKER fehlen jedoch experimentelle Beweise. Auch nach CREPEA ist der allergische Ursprung nicht überzeugend, obwohl gewisse Erscheinungen, wie z.B. plötzliche schwere Dyspnoe und Kollaps die Hypothese unterstützen.

Einige Autoren (z.B. INMAN, KÄMMERER, HILDRETH, NESBIT, MÖCKEL, PAYNE, FELTEN, RICH) erwägen die Möglichkeit, daß es sich bei den Nebenreaktionen nach Kontrastmittel-Applikation um eine solche Antigen-Antikörperreaktion handelt.

Es würde z.B. beim Perabrodil, welches in Jodpyridon und Methylglukamin dissoziiert, das Jodpyridon in Verbindung mit dem körpereigenen Eiweiß die Rolle des Antigens spielen (FELTEN). Es wäre fähig, Antikörper speziell gegen das entsprechende Medium zu produzieren. Falls sich diese Antikörper gebildet hätten, würde eine weitere Kontrastmittel-Injektion allergische Erscheinungen hervorrufen. Dies wäre eine sekundäre Reaktion. Der Körper ist vorher sensibilisiert worden.

In der Literatur wird für die beobachteten Erscheinungen häufig der Begriff der ANAPHYLAXIE (Schutzlosigkeit) gebraucht. (ALEYA und HARRIS).

PENDERGRASS sprach von anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Überempfindlichkeitsreaktionen, die auf einer in Frage gestellten Allergie des Patienten gegen das Kontrastmittel beruhen. Dies ist gleichbedeutend mit dem vorher beschriebenen Allergiemechanismus. Eine Überempfindlichkeit gegen eine zweite, nach einem passenden Intervall, vorgenommene Injektion einer Substanz.

Hier aber liegt der Widerspruch. Oftmals reagieren Menschen, die niemals vorher mit dem Kontrastmittel in Berührung kamen, heftigst. Sie konnten nicht sensibilisiert sein (ARNHOLDT, FELTEN, SANDSTRÖM).

SANDSTRÖM konnte feststellen, daß keinerlei Reaktionen auftraten bei wiederholten Ausscheidungs-Urographien. Er berichtet von 1557 wiederholten Untersuchungen u. a. von 2 - 10 Malen und im Abstand von 1 Stunde bis zu 6 Jahren. In keinem der Fälle wurden Symptome beobachtet, die einen definitiven Hinweis auf Sensibilisierung gaben. Mancher Verdacht wurde durch wiederholte Injektion widerlegt. Bei Patienten, die vormals Sekundärreaktionen gezeigt hatten, wurden bei Wiederholung die gleichen, geringere oder gar keine Reaktio-

nen beobachtet. (ARNHOLDT).  
SANDSTRÖM lehnt demnach die Allergie ab.

KÄMMERER dagegen berichtet davon, daß zweifellos sensibilisierte Menschen gar nicht immer beim Wiedertzusammentreffen mit dem spezifischen Allergen allergische Erscheinungen zeigen müssen. Es können gegen ein bestimmtes Allergen erstmals starke Reaktionen aufgetreten sein, und ein anderes Mal können sie völlig fehlen. Es sind einige Vorbedingungen nötig. So kommt es 1.) auf die primär, d.h. die zur Sensibilisierung verfügbare Allergenmenge, 2.) auf die Eindringbarkeit des Allergens in den Körper, 3.) auf die Empfindsamkeit des Körpers an. Ist dieser dann ausreichend sensibilisiert, dann ist 4.) der jeweils gerade vorhandene Reaktionskörper, 5.) die sekundär, d.h. zur Wiedervereinlebung verfügbare Allergenmenge und 6.) die Erregbarkeit der Schockorgane entscheidend. Gerade die letztere wird sicher durch eine Reihe von Schädigungen, wie etwa Infektionen, Intoxikationen, psychische Traumen beeinflusst.

Eine Erklärung für das Zustandekommen der Zwischenfälle wäre nach KÄMMERER die allergische Konstitution oder Diathese. Eine hereditäre Bereitschaft oder eine anlagebedingte Idiosynkrasie steht in Frage (FELTEN).

Es fällt auf, daß die beobachteten Erscheinungen häufiger bei Individuen auftreten, deren Bereitschaft zu allergischen Reaktionen sich schon früher manifestiert hat. So weist die Anamnese verschiedener Patienten mit Nebenerscheinungen auf Bestehen eines Asthma bronchiale, Urticaria, Heuschnupfen oder Arzneimittelallergie hin (HULTBORN, VIETEN, DOLAN, JUNG MICHEL, HORSTERS, MULLEN, NICOLAI, ROOT, MANN, ALEYA, CREPEA, LOWMAN, SIMON, HAMM WATERHOUSE, WHITACKER, BERSACK, PENDERGRASS, LENTINO, ZEITEL, JACOBSON berichten über 400 Patienten, die mit Renografin und Hypaque examiniert wurden. Es traten bei 12,25 %, also 48 Patienten, Reaktionen auf.

Davon konnten 31 eine allergische Anamnese aufweisen, (17 bei Renografin mit 3 Reaktionen und 14 bei Hypaque mit 6 Reaktionen).

OLSSON dagegen sieht keine Parallele zwischen positiver Allergieanamnese und der Anzahl der Sekundärreaktionen.

### NEBENERSCHEINUNGEN NICHT ALLERGISCHER ÄTIOLOGIE

Viele der Nebenreaktionen nach Kontrastmittel-Applikation sprechen für eine Allergie. Abzugrenzen sind dagegen im klinischen Bild alle Störungen nicht allergischer Ätiologie (v. BRAUNBEHRENS, NICOLAI), also die subjektiven Beschwerden. Psychische Faktoren sind von großer Bedeutung. Versuche mit Injektionen von 30 ccm einer physiologischen NACL-Lösung ergaben bei einigen Pa-

tienten gleiche Reaktionen wie nach Kontrastmittel-Gabe. Vegetativ labile Patienten - hauptsächlich Frauen - zeigen schon während der Abstauung des Armes oder beim Einstich der Kanüle Angstreaktionen wie Übelkeit, Hitzewallungen mit Schweißausbruch, Erblassen, Geschmackssensationen, unter Umständen sogar leichte Kollapserscheinungen.

Die angeführten Symptome beweisen, daß eine Unterscheidung von ähnlichen Erscheinungen wirklich allergischer Ätiologie schwer zu treffen ist. Zu beachten ist aber dabei, daß sie regelmäßig abklingen, sobald die Nadel richtig in der Vene liegt und der Arm wieder entstaut ist.

Es treten individuell verschieden starke Zwischenfälle auf. Für einzelne Menschen ist die Stärke der Reaktion eine Funktion der Menge des Anrigens, bzw. der Konzentration, in welcher das Kontrastmittel mit dem Organismus in Berührung kommt (SOLLMANN).

Dies steht wiederum im Gegensatz zu einer echten allergischen Erscheinung (ARNHOLDT), deren Auslösung von der zugeführten Menge des Kontrastmittels abhängig ist und bereits durch kleinste Dosen in Gang gesetzt wird.

### ARZNEIMITTELALLERGIE

Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen an eine Arzneimittelallergie denken. Überempfindlichkeitsreaktionen sind schon seit langem und nach den verschiedensten Pharmaka bekannt. Die Skala der Reaktionsintensität und der reagierenden Gewebe bzw. Organe reicht dabei vom harmlosen Exanthem bis zum anaphylaktischen Schock. Es handelt sich jedoch im Gegensatz zur Allergie nicht um eine Antigen-Antikörper-Reaktion. Man nennt diese Erscheinungen auch Idiosynkrasie = Eigentümlichkeit der Mischung der Körperbestandteile. Es kommt also hier schon bei dem ersten Kontakt mit dem Stoff zu einer Reaktion, und nicht erst durch Sensibilisierung.

Nach KNOEFEL gibt es eine individuelle Variation, die sich bei einzelnen Patienten nach Kontrastmittel-Applikation mit einer quantitativen Idiosynkrasie äußert. Diese reagieren auf geringste Spuren so, wie jeder andere auf große Quantitäten. Andererseits besteht z.B. bei Todesfällen die Möglichkeit einer qualitativen Idiosynkrasie. Ein Individuum reagiert bei gleicher Kontrastmittel-Applikation nicht wie alle anderen. Es besteht also keine Beziehung zwischen dieser atypischen Reaktion und der Kontrastmittel-Dosis.

Für eine solche Arzneimittelallergie sprechen auch die unterschiedlichen Reaktionen ein- und desselben Patienten auf verschiedene Röntgen-Kontrastmittel. Ein Charakteristikum der Arzneimittelallergie ist ihre Spezifität.

MULLEN, NESBIT und INMAN glauben, daß die Reaktionen auf kolloidalem Schock (HANZLIK) beruhen. Dieser sei gleichbedeutend mit einer Arzneimittel-

allergie. Es seien eher symptomatische Reaktionen auf eine Substanz ohne vorherige Sensibilisierung oder Injektion als Ergebnisse einer Überempfindlichkeit. Eine pharmakologisch-toxische Wirkung sei von einer allergischen schwer zu unterscheiden (MULLEN, HANSEN). Obwohl die Arzneimittelallergie als Entstehungsgrund der Zwischenfälle vielfach abgelehnt wird, erscheint sie, gemessen an der vorher besprochenen Möglichkeiten, am verständlichsten.

## TESTUNG UND VERSCHIEDENE TESTMETHODEN

Hier sollen nun die verschiedenen Testmethoden im einzelnen besprochen werden:

LOWMAN faßte die Gründe für eine Testung folgendermaßen zusammen:

- 1.) Ein Versuch, eventuelle fatale Erscheinungen zu verhüten.
- 2.) Ein Hinweis auf die ernste Natur dieser diagnostischen Untersuchung (nach SCHOEN ist eine strenge Indikation bei diesen nicht belanglosen, nicht ungefährlichen Eingriff unbedingt erforderlich.)
- 3.) Ein Versuch, den juristischen Aspekten dieses Problems zu begegnen.

### I. HAUTTESTUNG

1942 stellten NATTERMANN und ROBINS eine systematische Untersuchung der Hauttestung bei Kontrastmittel-Reaktionen an. Sie wurde mit 0,5 ccm einer unverdünnten Perabrodillösung vorgenommen. Als Kontrolle wurde die Injektion der gleichen Menge einer Salzlösung benutzt. Die Reaktion auf einen solchen Test wurde als negativ betrachtet, wenn die entstehende Quaddel weniger als 8 mm, das Erythem weniger als 10 mm gemessen hat.

NATTERMANN und ROBINS kamen zu dem Ergebnis, daß der Intracutan-test bei Patienten mit Nebenerscheinungen auf Kontrastmittel-Injektion gewöhnlich eine positive Reaktion verursacht.

HULTBORN führte dagegen die Hautproben nachträglich bei 4 Patienten aus, die auf die intravenöse Applikation des Kontrastmittels mit Komplikationen reagiert hatten. Nur bei einem der Fälle gab es eine positive Reaktion, und selbst einer der Urticaria - Fälle zeigte einen negativen Test.

Über ähnliche Ergebnisse berichten REED, NESBIT, MORROW, LENTINO, ZEITEL, JACOBSON).

BARRY und ROSE führen Hauttests nur bei einer allergischen Anamnese aus. Die Haut ist bekanntlich das wichtigste diagnostische Reaktionsorgan für allergische Zustände und Bereitschaft. Doch müssen positive, bzw. nega-

tive Hautreaktionen und allergische Erscheinungen nicht zwangsläufig miteinander verbunden sein. Denn zur Auslösung allergischer Phänomene kommt es auf die Reizschwelle an, die in den einzelnen Schockorganen verschieden ist. Dazu kommt die Möglichkeit einer unspezifischen Erregbarkeit der Haut, wie es bei allergischen Zuständen häufig beobachtet wird (HABERSTUMPF). Nach KÄMMERER kann ein Individuum durch eine bekannte Substanz allergiekrank sein, ohne daß seine Haut mit dieser reagiert. Außerdem kann eine Substanz positive Hautreaktionen hervorrufen, ohne daß sie sich als krankmachende Substanz erweist.

Nach TUFT ist die Hauttestung eine Quelle der Verwirrung und der Mißverständnisse. Eine positive Hauttestung könnte eine vorhandene Allergie bedeuten, d. h., der Patient ist dann klinisch empfänglich und die Reaktion auf das Allergen würde sofort einsetzen. Auf der anderen Seite legt TUFT dar, daß ein positiver Hauttest keinen Einfluß auf die laufenden klinischen Probleme haben müsse, sondern lediglich eine Indikation einer Empfindlichkeit in der Vergangenheit sein könne, oder einer Empfindlichkeit, die sich erst in der Zukunft manifestieren könne. Ein weiteres verwirrendes Moment bei der Intracutantestung ist nach TUFT's Ansicht, daß leicht positive Reaktionen bei älteren Individuen genauso viel bedeuten, wie merkliche, stärkere Erscheinungen bei jüngeren. Endlich kann sogar ein negativer Hauttest eine totale klinische Hypersensibilität bedeuten. Hierzu berichten PENDERGRASS et al. folgende Fälle:

1. Ein 70jähriger Mann kam wegen häufigen, jedoch schwachen Harndranges und Nycturie zur Einweisung. Zwei Jahre vorher suprapubische Prostataektomie, keine allergische Anamnese erhoben. Befund: Leichtes Emphysem und Lebervergrößerung. Keine lokale Reaktion auf den Hauttest, jedoch 10 Minuten nach der Injektion von 20 ccm Diodrast-Dyspnoe, Cyanose, Pulslosigkeit, keine Herztöne. Nach energischer medikamentöser Behandlung leichte Besserung. Schmerzen im unteren Abdominalbereich. Dann bildete sich ein Lungenödem und der Patient starb kurz darauf.
2. Ein zweiter Fall mit negativer Hauttestung liegt vor bei einer 45jährigen Frau mit einer Allgemeinerkrankung des ZNS, ohne allergische Anamnese. Nach der Injektion von 1 - 2 ccm Diodrast traten schwere Krämpfe auf. Die Injektion wurde abgebrochen, die Krämpfe hielten 10 Minuten an. Die nächsten 24 Stunden verblieb die Patientin im Coma, die Krämpfe wiederholten sich und die Patientin kam schließlich ad exitum.
3. Ein 70jähriger Patient ohne Allergie zeigte keinerlei Reaktion auf die Hauttestung, kam jedoch nach der Injektion von 20 ccm 35 % Diodrast, die über einen Zeitraum von 5 Minuten gegeben wurde, am folgenden Tag ad exitum.

Mit diesen Todesfällen nach negativer Hauttestung scheint die Wertlosigkeit dieser Testmethode bewiesen.

## II. ORALE TESTUNG

Als zweite Testmöglichkeit wurde 1940 von DOLAN, TSAMPLAKOS der orale Test vorgeschlagen. Es wurden dabei 1 - 2 Perabrodil - Tabletten unter die Zunge gelegt und etwa 10 Minuten im Munde behalten, Traten keine Anzeichen einer Reaktion auf, so wurde das Kontrastmittel herunterschluckt. Nach weiteren 30 Sekunden dann das Kontrastmittel intravenös injiziert.

DOLAN und RADELET nannten als Zeichen der Sensibilität Taubheit der Lippen, Schwellung der Zunge dadurch eventuell Atembehinderung, Kopfschmerzen und Schmerzen in der seitlichen Nackengegend. Ernstere Zwischenfälle sind bei dieser Testmethode wohl so zu erklären, daß gerade die parenterale Applikationsweise die Bildung des allergischen Reaktionsmechanismus erleichtert. Dadurch, daß sie den vor der Aufnahme körperfremder Substanzen gesetzten Schutzwall der Schleimhäute umgeht, und so Blut und Gewebe direkt und überdies in unphysiologischen Geschwindigkeiten mit den körper- und artfremden, antigenfähigen Substanzen in Berührung bringt (v. HERFF).

SCHUBERT, HUEBER, MANN lehnen diese Testmethode ab. PENDERGRASS et al. bringen in der Statistik über Todesfälle nach Kontrastmittel-Applikationen folgende Beispiele:

1. Ein 39jähriger Mann in gutem Allgemeinzustand kam wegen Schmerzen im linken Abdominalbereich zur Untersuchung. Keine Allergieanamnese. Oraltestung negativ. 20 ccm von 35 %igem Diodrast wurden langsam injiziert. Etwa 3 Minuten nach Beendigung der Injektion Atemnot, Cyanose, allgemeine Unruhe bis zu Krämpfen, Medikamentöse Behandlung mit Adrenalin und Sauerstoff war erfolglos, der Patient starb.
2. Eine 24jährige Frau wurde wegen krampfähnlicher Schmerzen im Epigastrium, verbunden mit Übelkeit und Erbrechen eingewiesen. Wegen rezidivierender Stomatitis aphthosa wurde eine Nahrungsmittelallergie angenommen, die Patientin sah jedoch keinerlei Zusammenhang dieser Erscheinungen zu besonderen Nahrungsmitteln. Heufieber in der Familienanamnese. Eine Cholecystographie 3 Tage vor der Ausscheidungs-Urographie war reaktionslos vertragen worden.

Vor der Nierenuntersuchung wurden 2 ccm Diodrast unter die Zunge der Patientin gelegt, wenige Minuten später 1 ccm des Kontrastmittels in-

travenös injiziert.

Nach einigen Minuten ohne Auftreten von Sekundärererscheinungen wurde die volle Injektion begonnen, nach 5 ccm trat intensiver Hamdrang, Krämpfe, Dyspnoe und Cyanose auf. 20 Minuten später war die Patientin tot.

### III. CONJUNCTIVALTEST

1942 wurde von ARCHER und HARRIS der Conjunctivaltest empfohlen. Ein Tropfen des Kontrastmittels gab man dabei auf die Conjunctiva eines Auges, das andere diente als Kontrolle. Nach 5 - 10 Minuten wurde bei positiven Reaktionen, Jucken, Tränenfluß und Rötung der Conjunctiva beobachtet.

Nach den klinischen Erfahrungen ist aber auch diese Testmethode unzuverlässig und irreführend (REED, NESBIT, MORROW, MANN, LENTINO, ZEITEL, JACOBSON, PENDERGRASS). Einige Fälle aus der Studie von PENDERGRASS et al. bringen den Beweis u. a.:

1. Tod nach einem negativen Conjunctival- oder Oculartest trat bei einem 48jährigen Mann auf, der über Lumbalschmerz klagte und keinerlei allergische Erscheinungen kannte. 20 ccm 35 % Urokon wurden über 5 Minuten injiziert. Der Patient wurde ohnmächtig als er vom Untersuchungstisch aufstand und starb, nachdem er medikamentös versorgt war, 2 Stunden später.
2. Eine 50jährige Frau ohne Allergie, mit negativem Haut- und Oculartest erhielt 1 ccm 35 % Diodrast. Unter Beobachtung der Patientin wurden 2 - 3 Minuten abgewartet, dann über 3 Minuten der Rest der 20 ccm Ampulle gespritzt. Ein schockähnlicher Zustand trat sofort auf und wenige Minuten später Atemstillstand ein.

### IV. INTRAVENÖSER TEST

Der intravenöse Test wurde lange Zeit als der wichtigste und erfolgreichste angesehen. Es handelt sich hier um die von JUNGMICHEL 1940 eingeführte Injektion von etwa 1 ccm des Kontrastmittels am Tage oder 1/2 - 1 Stunde vor der Untersuchung. Tritt keine Reaktion auf, so wird die volle Kontrastmitteldosis injiziert.

Die pharmazeutischen Werke legen zu den Kontrastmittel-Packungen generell Testampullen, erwähnen aber, wie z.B. SCHERING, daß diese keine Obligation oder Empfehlung zur Testung bedeuten. Sie geben zu, daß sich dadurch eine Überempfindlichkeit nicht mit absoluter Sicherheit nachweisen läßt, bzw. ein negativer Test ein falsches Gefühl der Sicherheit erzeugen kann (PENDERGRASS).

In der Literatur sind viele Fälle bekannt, bei denen die Vorprobe reaktionslos vertragen wurde, es dann aber bei der vollen Kontrastmittel-Injektion zu erheblichen Störungen und sogar Todesfällen kam,

LEVITAN z.B. berichtet von einem Fall, der in der Anamnese "rose-fever" angab, die Testdosis ohne Reaktion vertrug, dann aber bei der gesamten Kontrastmittel-Dosis ein angioneurotisches Oedem aufwies,

FROMMHOLD und BRABANT beschreiben bei ähnlichen Kontrastmittel-Untersuchungen der Gallenwege fünf Fälle, bei denen es trotz einwandfrei negativem Test zu schweren Allgemeinerscheinungen kam, die letal endeten,

Die Statistiken von PENDERGRASS et al. sprechen ebenfalls von der Wertlosigkeit der Testmethoden. Bei 31 Todesfällen aus einem Bericht von 1955 über 3,8 Mill. Kontrastmittel-Injektionen waren in 15 Fällen Tests vorgenommen worden, die negativ verliefen.

Einige Beispiele:

1. Ein 65jähriger Mann, der mit der Diagnose Obstruktion und Prostataleiden eingewiesen wurde und bei dem kein Anhalt auf irgendwelche allergischen Reaktionen vorlag, zeigte auch auf Conjunctival- und intravenösen Test keinerlei negative Ergebnisse. Sofort nach der Injektion von 30 ccm 35 % igem Diodrast über einen Zeitraum von 10 Minuten traten jedoch Dyspnoe, Unruhe, Schock auf, Trotz Adrenalin und Sauerstoff starb dieser Patient nach 15 Minuten.
2. Ein anderer Patient, 56 Jahre alt, mit Asthma seit 15 - 20 Jahren, Hypertonie, akutem Herzversagen, Oedemen, Leber- und Herzvergrößerung, einem allgemein also recht ernsten Krankheitsbild, sollte einer Ausscheidungs-Urographie unterzogen werden. Die Sensibilitätsteste fielen negativ aus, 3 - 4 Minuten nach der Kontrastmittel-Injektion von 30 ccm 35% igem Diodrast über 5 Minuten starb der Patient.
3. Eine 28jährige Frau mit Hochdruck, ohne allergische Anamnese, zeigte keine Reaktionen auf die intravenöse Vorprobe. Nach 7 ccm Perabrodil trat ein schockähnlicher Zustand auf, der Blutdruck sank, sie wurde cyanotisch und bewußtlos. 2 Stunden nach dieser Injektion starb sie.
4. Ein 62jähriger Patient wurde wegen Hochdruck und Prostataleiden eingewiesen. In der Anamnese: Coronarthrombose 5 Jahre zuvor, keine Allergie. Intravenöser Test negativ, 1 ccm 35 % Diodrast wurde langsam unter Beobachtung des Patienten injiziert, dann der Rest des Kontrastmittels. Etwa 3 Minuten später schockähnlicher Zustand und trotz Behandlung nach 8 Minuten Exitus.

5. Ein 2 1/2 jähriges Mädchen in reduziertem Allgemeinzustand, ohne Allergie zeigte keine Reaktion auf den intravenösen Test. Nach 1 ccm 75 % igem Neo-Jopax Beobachtung und Abwarten. Dann sollte der Rest injiziert werden, es verschob sich jedoch nach 3 ccm die Nadel. 5 Minuten später wurde die Injektion mit 12 ccm des Kontrastmittels fortgesetzt. Etwa 2 Minuten danach wurde das Kind cyanotisch und starb 15 Minuten nach der Erstinjektion.

Es folgt eine Statistik über die Zahl der "sofortigen" Todesfälle und über die geschätzte Zahl der urographischen Untersuchungen in den USA in den Jahren 1942 - 1956.

| Jahr       | Anzahl der<br>Todesfälle | Geschätzte Anzahl<br>der Urogramme | Todesfälle<br>pro Mill.<br>Urogramme |
|------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1942       | 3                        | 280.000                            | 10,7                                 |
| 1943       | 2                        | 352.000                            | 5,7                                  |
| 1944       | 2                        | 298.000                            | 6,7                                  |
| 1945       | 2                        | 434.000                            | 4,6                                  |
| 1946       | 4                        | 474.000                            | 8,4                                  |
| 1947       | 6                        | 392.000                            | 15,3                                 |
| 1948       | 3                        | 721.000                            | 4,2                                  |
| 1949       | 5                        | 815.000                            | 6,1                                  |
| 1950       | 4                        | 768.000                            | 3,9                                  |
| 1951       | 6                        | 810.000                            | 7,4                                  |
| 1952       | 5                        | 1.028.000                          | 3,9                                  |
| 1953       | 7                        | 1.268.000                          | 5,8                                  |
| 1954       | 17                       | 1.233.000                          | 13,8                                 |
| 1955       | 16                       | 1.315.000                          | 12,1                                 |
| 1956       | 17                       | 1.368.000                          | 12,4                                 |
| Insgesamt: | 99                       | 11.546.000                         | 8,6                                  |

#### KLINISCHE ERFAHRUNG

Folgende Angaben bestätigen die Unzuverlässigkeit der einzelnen Testmethoden der oben angeführten Fälle und stellen den Wert und die Notwendigkeit der Vor-testung weitgehend in Frage.

Bei 308 Patienten von ZEITEL mit negativen Hauttests wurden bei 29 später Nebenreaktionen festgestellt.

Bei 490 negativen Oculartests reagierten 45 auf die volle Kontrastmittel-Dosis.

Bei diesen Fällen hatte man an Erscheinungen einer echten Anaphylaxie gedacht. Man glaubte, daß durch die Erstinjektion der Körper sensibilisiert wurde und deshalb bei Kontakt mit der vollen Dosis mit einem anaphylaktischen Schock im Sinne einer Antigen- Antikörper-Reaktion antwortete.

Bekannt sind auch solche Fälle, bei denen schon die 1 ccm Vorprobe zu Zwischenfällen, ja sogar zum Exitus führte. Bei 1000 Fällen reagierte nur einer mit einem positiven intravenösen Test und schweren Allgemeinerscheinungen auf diese Testdosis (ZEITEL).

Nach SPIER wurden in der Weltliteratur 50 letale Intracutantests festgestellt. Ebenso beschreiben DOLAN, GILG, PENDERGRASS, NESBIT, SIMON, PAYNE, MORSE, RAINES, ZEITEL und OLSSON plötzliche Todesfälle nach Injektion der Testdosis. OLSSON glaubt die Todesursache im Auftreten von Bronchospasmus zu sehen.

Hier könnte eine primäre, anlagebedingte Idiosynkrasie vorliegen, da es zur Auslösung eines echten allergischen Schocks nur geringer Spuren des Allergens bedarf.

Auf der anderen Seite wurden trotz positiver Testreaktionen bei dringender Indikation die endgültigen vollen Kontrastmittel-injektionen vorgenommen, die dann keinerlei Beschwerden erzeugten.

So berichtet ZEITEL z.B. von 15 positiven Hauttests bei 323 Patienten. Bei der vollen Kontrastmittel-Dosis reagierte aber nur ein Patient mit Nebenerscheinungen. Versuche mit Oculartests wurden bei 500 Individuen unternommen. Sie zeigten 10 positive Testergebnisse, nur einer jedoch reagierte auf die Gesamt-injektion.

Zu diesen vielgestaltigen, unterschiedlichen Ergebnissen kommt die Tatsache, daß die Injektionsmenge von 1 ccm des Kontrastmittels unterhalb der Schwelle liegt, von der aus Histamin freigesetzt wird (ZEITEL, MANN). Sie gibt also in der Regel keine Auskunft darüber, wie der Patient auf die Gesamtmenge reagieren wird. Auf den Schleimhäuten kann man keine Histaminreaktionen auslösen. Deshalb sind nach MANN alle conjunktivalen oder oralen Tests wertlos. In vielen Fällen kann jedoch nicht festgestellt werden, ob und in wie weit die Vortestung mit Sorgfalt ausgeführt wurde. Häufig werden die Testinjektionen von anderen Personen vorgenommen, als von demjenigen, der nachher die Haupt-injektion ausführt. In solchen Fällen ist dann manchmal Tag und Stunde der Vortestung nicht bekannt. Derjenige, der die Hauptinjektion vornimmt, bekommt nur die Mitteilung, daß der Patient getestet sei. Er kann also nicht er-

messen, mit welcher Sorgfalt die Testmenge injiziert wurde, noch welche Feststellungen getroffen wurden. Im Grunde ist er also nicht berechtigt, die Hauptuntersuchung vorzunehmen.

Diese eben erbrachten Beispiele lassen deutlich werden, wie wenig die Vorproben einer strengen Kritik standhalten. Ständig sind Industrie, Wissenschaftler und Ärzte bemüht, in der Aufklärung dieses Gebietes vorwärtszukommen. Täglich werden neue derartige Fälle publiziert. Die Meinungen über den Reaktionsmechanismus der Zwischenfälle, sowie über die Notwendigkeit einer Testung gehen auch heute noch weitgehend auseinander.

### PROBLEMATIK IN FORENSISCHER SICHT

Ein interessantes Problem auf dem Gebiet der Röntgen-Kontrastmittel ist die juristische Frage. Im November 1964 fand diesbezüglich ein Gespräch zwischen Juristen und Ärzten statt. (Die Kontrastmittel-Anwendung in forensischer Sicht, BYK - Gulden - Lomberg GmbH., Konstanz). Auch hier wurden wieder oben angeführte Theorien und Vermutungen erörtert. Endgültige Klarheit über das Kontrastmittel-Problem bzw. die Möglichkeiten der Verhütung von Zwischenfällen durch Testung konnte jedoch ebenso wenig wie früher erbracht werden.

Es wurde festgestellt, daß zu den Fragen der Vortestung unter den Fachleuten 3 Richtungen bestehen: Die 1. Gruppe ist von der Notwendigkeit der Testung überzeugt und führt sie regelmäßig aus. So z.B. BERLYNE, WALD, WALTER, BRÜDIGHAM, MOELLER.

Einige Autoren wenden sie allerdings nur bei einer allergischen Anamnese an. (SCHMIEDT, ALBRECHT, KOLLE, LUBINUS).

Die 2. Gruppe vertritt die Auffassung, daß der Vortestung keine Bedeutung beizumessen sei und verzichtet auf die Durchführung.

Die 3. Gruppe ist vom Wert der Vortestung nicht überzeugt, führt sie aber aus "forensischen" Gründen durch, um bei einem Zwischenfall abgesichert zu sein.

(VIETEN, BOEMINGHAUS, NESBIT, LOWMAN.)

Bei der oben genannten Diskussion wurde von den Juristen die Frage der Vortestung als ein rein medizinisches Problem dargestellt (U. GAUGER). "Wenn ein gewissenhafter, verantwortungsvoller Arzt von der Möglichkeit einer Vortestung keinen Gebrauch macht und es dann anschließend zu einem Unfall kommt, so könne niemals eine Kausalität zwischen seiner Handlungsweise und dem eingetretenen Unfall nachgewiesen werden, da es ja nicht auszuschließen sei, daß der Unfall nicht auch mit der Vortestung eingetreten wäre." Der Verzicht auf die Vortestung bedeute also für den pflichtbewußten Arzt kein strafrechtliches Risiko.

Mehrere der beteiligten Juristen halten jedoch eine Vortestung für zweckmäßig, solange man mit ihrer Hilfe schwere Schädigungen von Patienten ausschließen kann; wenn es sich auch nur um eine geringe Zahl der Fälle handele. Bei eingehender individueller Prüfung des Für und Wider einer Testung bleibt die Entscheidung dem Arzt überlassen. Die Unterlassung kann nach SCHMIEDT, ALBRECHT, KOLLE, LUBINUS nicht als Kunstfehler oder Fahrlässigkeit bewertet werden. Die Interpretation des Mechanismus eines Kontrastmittel-Zwischenfalles ist hierfür viel zu uneinheitlich (WIENERS).

Die zweite Gruppe betreffend, sind heute viele Kliniken und Institute in Deutschland, Frankreich, England, Schweden und vor allem in den USA dazu übergegangen, die Kontrastmittel-Untersuchung ohne Test auszuführen, (SANDSTRÖM, ZEITEL, MANN, EMMETT, INMAN, FINBY, ALWAL, LOWMAN, MULLEN, NICOLAI, ALEYA, SHEHADI, SCHOEN, OLSSON, MAY, ARNHOLD, DECKER, EBBINGHAUS.) Es konnte keine höhere Rate an Störungen nachgewiesen werden.

#### Ergebnisse der urologischen Klinik in Stuttgart

Eigene Untersuchungen sollen einen weiteren Beweis für die völlig gefahrlose Kontrastmittel-Untersuchung ohne vorherige Testung erbringen. Sie werden auf folgende Art und Weise ausgeführt:

Es erfolgt eine genaue anamnestische Exploration, wie oben angegeben, wird ohne Vorprobe 1 ccm des Kontrastmittels injiziert. Dann wartet man unter strenger Beobachtung des Patienten 1 Minute und vollendet bei guter Verträglichkeit langsam die Injektion. Urografin galt als Mittel der Wahl, wurde aber seit März 1965 durch das - wegen seiner geringeren Viskosität besser injizierbare Kontrastmittel - Conray ersetzt.

Die Zahl der Ausscheidungsurogramme liegt von 1960 - August 1965 bei 6100.

Die Untersuchungen wurden z. T. auch mehrfach bei den Patienten ausgeführt. Bis auf leichtere Störungen, wie Nießen, leichte lokale Rötung etc., die aber nicht extra vermerkt wurden, sind niemals ernste Zwischenfälle aufgetreten.

Auf dem Gebiet der Infusionstechnik konnten ebenfalls in Stuttgart gute Erfolge erzielt werden. Bei 115 Infusionsausscheidungsurogrammen (bis August 1965) mit 60 % Kontrastmittel in 300 ccm physiologischer Kochsalz-Lösung und Traubenzucker wurden keine ernsteren Zwischenfälle beobachtet. Diese Methode der Kontrastmittel-Applikation wurde allgemein gut - sogar oft besser vertragen. Für ihre positive Bewertung spricht folgender Fall:

Eine Patientin hatte bei einem gewöhnlichen Ausscheidungsurogramm in einer

anderen Klinik mit einem Kollaps reagiert. Eine dringend indizierte Zweituntersuchung in unserer Klinik mit der Infusionstechnik zeitigte dann beste Verträglichkeit.

## PROPHYLAXE

### a) ANTIISTAMINIKA

Wenn der Grund aller allergischen Erscheinungen nach Kontrastmittel-Applikation auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruhen würde, käme es - wie üblich - auch hier zur Freisetzung von kreislaufwirksamen, körpereigenen Stoffen, unter denen das Histamin der Wichtigste ist (PENDERGRASS, MANN). Erfahrungsgemäß wird die Histaminfreisetzung durch ein Pharmakon begünstigt, wenn im Molekül zwei oder mehr basische Gruppen vorhanden sind, die in einem aliphatischen oder aromatischen Gerüst genügend Distanz voneinander aufweisen. Ist nur eine basische Gruppe im Molekül, dann braucht es noch eine polare Gruppe im aromatischen Ring. Nach ihrer Strukturformel sind Diodon, Urografin, Hypaque, Renografin und Miokon dibasische aromatische Verbindungen, Uroselectan, Jodoxyl und Urokon monobasische Verbindungen. (HÜGIN, MANN).

Es müßten also Antihistaminika theoretisch einen bedeutsamen prophylaktischen Wert bei der Kontrastmittel-Injektion haben.

1945 demonstrierten LOEW und KAISER, daß allergische Erscheinungen beim Meerschweinchen zum großen Teil auf Bronchospasmus beruhen. Dieser resultiert aus dem Freiwerden von Histamin in der Lunge.

Mit dem Mittel BENADRYL konnten diese Erscheinungen laut LOEW, KAISER und MOORE weitgehend gehemmt werden. Die Experimente ließen daran denken, daß die Hemmung der Histaminfreisetzung durch das Antihistaminikum bewirkt sei.

Weitere Versuche wurden mit Hunden unternommen, die einen schweren allergischen Schock induziert bekamen. Einige von ihnen wurden durch vorherige Injektion mit Benadryl geschützt, die anderen benutzte man als Kontrolle. Keins der 22 vorbehandelten Tiere starb, dagegen konnten 9 Todesfälle unter 26 unbehandelten Tieren verzeichnet werden. Es wurde herausgestellt, daß Benadryl die vasodepressorische Wirkung des Histamins reduziert, aber nicht ganz vernichtet. Die Applikationsweise der Antihistaminika war unterschiedlich. Erste Versuche betrafen die orale Gabe 1 - 2 Stunden vor der Kontrastmittel-Injektion (GETZOFF). Dann folgte intravenöse Injektion 3 - 5 Minuten vor Injektion des Kontrastmittels. Schließlich wurden Antihistaminika und Kontrastmittel gemischt (NESBIT).

Meist gebrauchte Präparate sind:

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| BENADRYL         | (diphenhydramin hydrochlorid     |
| CHLOR - TRIMETON | (chlorpropheniramin hydrochlorid |
| PYRIBENZAMIN     | (tripelenamin hydrochlorid       |
| THENFADIL        | (thenyldiamin hydrochlorid       |
| DIMETANE         | (brompheniramin maleate          |
| PHENERGAN        | (promethazin hydrochlorid        |

In der Literatur wurden stark divergierende Ergebnisse bei der Erforschung des prophylaktischen Wertes der Antihistaminika angegeben:

|                      |                                                                                                                                                        |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CREPEA 1949          | orale Gabe eine Stunde vor Kontrastmittel-Injektion ergab eine höhere Prozentzahl an Reaktionen als bei Patienten ohne Antihistaminika.                |
| OLSSON 1951          | Abfall der Nebenreaktionen von 25 % auf ca. 6 %. Völliges Nachlassen lag nicht vor.                                                                    |
| GETZOFF 1951         | ermutigende Resultate.                                                                                                                                 |
| NESBITT, NESBIT 1953 | sofortige Injektion von 5 ccm Benadryl nach Auftreten von Reaktionen bewirkt augenblickliches Verschwinden.                                            |
| SANDSTRÖM 1953       | Antihistaminikaphylaxe wertlos.                                                                                                                        |
| GILG 1953            | leichtes Absinken der Reaktion bei incorporierten Antihistaminika.                                                                                     |
| SIMON 1954           | Übelkeit und Erbrechen verschwinden, vasomotorische Erscheinungen werden nicht vermindert.                                                             |
| LAPIDES, BOYD 1956   | Injektion von Benadryl kurz vor Injektion von 70 % Urokon, bei 1281 Patienten keine schweren Reaktionen. Leichte weder vermindert, noch ganz verhütet. |
| WALD 1956            | bei oraler Applikation Absinken der Reaktionen                                                                                                         |
| BOHNE 1956           | orale Gabe günstig                                                                                                                                     |
| HART 1958            | gute Erfolge bei 4000 Fällen mit Benadryl und Chlortrimeton                                                                                            |
| DOYLE 1959           | Minderung der Nebenreaktionen mit Chlortrimeton und Miokon                                                                                             |
| NESBIT 1959          | positive Resultate durch intravenöse Injektion von Phenergan bei 1000 Fällen. Mit Benadryl bei 3025 Fällen nur 2 allergische Reaktionen.               |

SHEHADI 1959

gute Erfolge mit Benadryl.

Die Erklärung dieser augenscheinlich unterschiedlichen Resultate liegt nach INMAN in der komparativen Pharmakologie und Therapie der Antihistaminika. Die antiallergische Reaktion der meisten Präparate ist die gleiche, aber die Antihistamin - Wirkung kann von einem zum anderen Präparat variieren.

Benadryl hat nach INMAN z.B. drei pharmakologische Wirkungen: eine Antihistamin-Wirkung, eine deutliche Atropinähnliche Wirkung und eine depressive Wirkung auf das ZNS. Nach Ansicht dieses Autors erscheint das Mittel aus der Sicht der Therapie als ideal, jedoch sei es in seiner Pharmakologie zu komplex.

Es gibt bisher noch keine generelle Aussage über die Nützlichkeit der Antihistaminika. HILDRETH et al. berichteten 1960, daß sie diese Art der Prophylaxe ablehnen. An der MAYO-CLINIC in den USA wird sie nicht routinemäßig angewandt. Doch wird größte Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Entwicklung dieses Gebietes für wichtig gehalten. Erwähnt werden muß die geringe einschläfernde Nebenwirkung nach Applikation der Antihistaminika. Eine ambulante Behandlung wird daher für unzweckmäßig gehalten.

### c) CALCIUM

Bei allergischen Krankheiten wird seit langem auch Calcium als Basisbehandlung erfolgreich verabreicht; dies dürfte a) auf seinen permeabilitätsvermindernden, exsudationshemmenden Effekt zurückzuführen sein, b) spielt das Calcium als "klassisches Kation" für die Regulierung der Erregbarkeit aller Zellen eine große Rolle. Gesteigerte Erregbarkeit wird durch Calciumzufuhr gedämpft, verminderte Erregbarkeit erhöht.

Führt die alleinige Therapie mit Calcium bzw. Antihistaminika nicht zum Ziel, so wird die kombinierte Verabreichung beider Substanzen empfohlen.

Folgende Indikationen lassen sich für die Calcium-Therapie allergischer Zustände ableiten:

1. ) Die beginnende oder voll entwickelte allergische Erkrankung
2. ) Die Prophylaxe bei Allergenexposition bzw. Allergiedisposition. Durch eine systematische Prophylaxe mit intramuscularen Calcium-Injektionen gelingt es, das Auftreten der Unverträglichkeitserscheinungen zu verhindern.

- 3.) Zusätzliche Calciumverabreichung bei der spezifischen Desensibilisierung, um diese gefahrlos durchführen zu können.

c) CORTISON

Cortison wird als prophylaktische Maßnahme bei Kontrastmittel-Injektionen besonders empfohlen. Die Applikation erfolgt entweder 12 Stunden vor der Untersuchung oder kurz vorher. Cortison hemmt - neben den vielen anderen bekannten Wirkungen - allergische Reaktionen. Das Gewebe wird weniger empfindlich gegen Histamin, die Antikörper-Bildung wird reduziert.

KONTRAINDIKATIONEN

Seit der Einführung der Ausscheidungsurographie wurden viele Allgemeinerkrankungen als absolute Kontraindikationen angesehen. Im Besonderen forderte man Berücksichtigung einer genügenden Nierenfunktion. Bei Konzentrationsschwäche, bei zu geringen Harngewichten und bei zu hohem Rest-N (OELSSNER), bei Parenchymschäden der Leber und Niere (SCHUBERT), bei Niereninsuffizienz (OLSSON, ALWAL, WILDBOLZ, SHEHADI) wurden Kontrastmittel-Darstellungen als großes Risiko angesehen, wenn nicht ganz abgelehnt.

Bei Myelomatose soll nach BRÜDIGHAM, MOELLER, PERILLIE, CONN, LEUCUTIA und EMMETT die Kontrastmittel-Untersuchung kontraindiziert sein. Es könne sofort akutes Nierenversagen eintreten, das durch die Anwesenheit von Bence-Jones-Eiweißkörpern erklärt wurde, welche durch das Kontrastmittel gereizt, einen blättrigen Niederschlag von hyaliner Form bilden. Daraufhin sollen die Tubuli verkleben. Der Status thymolymphaticus (JUNGMICHEL, SCHUBERT), Schilddrüsenleiden (HYPERTHYREOSE) (HUEBER, WILDBOLZ, JUNGMICHEL) sowie aktive Tuberkulose, Fieber, Debilitas und Schock (PENDERGRASS et al) galten lange als Kontraindikationen.)

Inzwischen haben nun einige Autoren, u. a. EBBINGHAUS, SCHWARTZ, ROSS, WHITESEL, HELLER festgestellt, daß man Ausscheidungsurogramme ohne Anstieg der Zwischenfälle bei Nierenschäden sogar mit größeren Kontrastmittel-Quantitäten anfertigen kann.

Manches schwere Krankheitsbild machte eine Nierenuntersuchung in Form eines Ausscheidungsurogrammes dringend notwendig. In diesem Falle konnte keine Rücksicht auf den bestehenden schlechten Allgemeinzustand genommen werden. Da hier nun auch nicht mehr Zwischenfälle auftraten, kann die Theorie der Kontraindikationen nach den obigen Autoren für veraltet und unzutreffend angesehen werden.

Man ist der Ansicht, daß eine klinische und anamnestische Orientierung über die Reaktionslage des Patienten das sine qua non in der medizinischen Praxis

ist (HABERSTUMPF, TSAMPLAKOS, PENDERGRASS, SCHMIEDT, ALBRECHT, KOLLE, LUBINUS). Besondere Befragung und Interesse gilt eventuellen allergischen Erscheinungen auf Nahrungs-, Arzneimittel in der Krankengeschichte, so wie Asthma, Heuschnupfen etc., da es sich bei Patienten mit Nebenreaktionen - wie vorher berichtet - oft um Individuen mit besonderer allergischer Bereitschaft handelt.

Es kann aber auch eine bis zum Zeitpunkt der Injektion latente Bereitschaft bestehen, die, da es sich fast immer um einen erblichen Zustand handelt, unter Umständen durch die Aufnahme der Familienanamnese aufgedeckt werden könnte. Nach einer Jodüberempfindlichkeit zu fragen ist überflüssig, da es sich - wie oben dargelegt - nicht um Reaktionen auf das Jod handelt.

Von einigen Autoren wird die allergische Anamnese als Kontraindikation angegeben (EMMETT, HAMM, NICOLAI, SIMON, etc.) Da aber auch Patienten mit positiver Anamnese oft beschwerdefrei bleiben, kann man sie nicht unbedingt zu den absoluten Kontraindikationen zählen. Sie sollte aber auf die Notwendigkeit ganz besonderer Vorsicht bei dieser diagnostischen Untersuchung hinweisen. (PENDERGRASS).

#### VORSICHTSMASSNAHMEN

Jede Kontrastmittel-Darstellung muß bei jedem einzelnen Fall von neuem nach Indikation und Kontraindikation genauestens geprüft werden. Ein gewisses Risiko muß bei dem nicht ungefährlichen Eingriff in Kauf genommen werden, wenn man eventuelle Folgen durch Unterlassung dieser Untersuchung verhindern will.

Man wird also vor jeder Kontrastmittel-Injektion alle technischen Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung von Zwischenfällen, oder aber zu ihrer rechtzeitigen Begegnung treffen. Dazu gehören:

- 1.) Vorinjektion mit Calcium bei gefährdeten Patienten
- 2.) Vorwärmung der Lösung auf Körpertemperatur
- 3.) Medikamente in Bereitschaft (z. B. Cortison)
- 4.) Gut geschultes Personal
- 5.) Ständige, genaue Beobachtung des Patienten
- 6.) Langsame Injektion.

Bei Punkt 6) gingen die Meinungen bisher weitgehend auseinander. Für schnelle Injektion (30 Sekunden) plädierten EBBINGHAUS, ROBB, STEINLY, BODNER, v. LICHTENBERG, FRIEDMANN, EMMETT. Die Mehrheit der Autoren aber ist überzeugt, daß die Häufigkeit und Stärke der Nebenreaktionen mit

der Injektionsgeschwindigkeit ansteigt. Sie empfehlen eine langsame Injektion, um eventuelle Erscheinungen beobachten und dadurch noch beherrschen zu können. ( v. BRAUNBEHRENS, VIETEN, SCHUBERT, EPSTEIN, NICOLAI, ROSS, LENTINO, ZEITEL, JACOBSON, BERSACK, WHITACKER, HAMM, OLSSON, MAY, SCHILLER, van de BERG ).

Vielfach wird heute neben der oben beschriebenen neuesten Infusionstechnik folgende Injektionsmethode angewandt:

Man injiziert 1 ccm des Kontrastmittels, beobachtet den Patienten einige Zeit und vollendet langsam die Injektion, falls keine Nebenerscheinungen aufgetreten sind (SIMON, BOHNE, HILDRETH, PENDERGRASS, SCHOEN, ARNHOLDT, MOORE).

### THERAPIE

Welche medikamentöse Behandlung bei den verschiedenen Symptomen der Zwischenfälle soll nun angewandt werden? Hier soll nochmals die Forderung betont werden, ein Zwischenfall-Besteck in unmittelbarer Nähe des zu untersuchenden Patienten bereit zu haben. Es genügt nicht, wenn diese Medikamente erst aus einiger Entfernung herbeigeht werden müssen. Ebenso muß ein Sauerstoffgerät mit Beatmungsmöglichkeit bereit sein.

Kleinere Reaktionen, wie Übelkeit, Brechreiz, Hitzegefühl, Niesen, Hustenreiz benötigen keine Versorgung. Man versucht, den Patienten zu beruhigen.

Bei Hautreaktionen, wie lokaler Rötung an der Einstichstelle, Urticaria mit oder ohne Juckreiz, Quaddelbildung, umschrieben oder generalisiert, Lidoedem ist je nach Schweregrad eine Injektion von Cortison, Calcium oder evtl. Antihistaminika möglich.

Bei allen schweren Allgemeinreaktionen sind Mittel der Wahl sofortige Sauerstoffbehandlung durch Gesichtsmaske bzw. Intubation und Injektion von Cortison. Hierzu gehören Tachypnoe, Dyspnoe, Asthmaanfall, Glottisoedem, Beklemmungsgefühl, Todesangst, Blässe, Blutdruckabfall, Schweißausbruch, Kollaps, Kramp fzustände bis zu echten tonisch-klonischen Krämpfen.

Bei Vasodilatation gibt man Euphillin. Bei starker Unruhe in schweren Fällen Barbiturate intravenös oder Allgemeinnarkose.

Bei Blutdruckabfall etc. und Kollaps kann eine Infusion mit physiologischer NaCl-Lösung oder 5 %iger Glucose-Lösung angelegt werden, zusätzlich sind Noradrenalin 4 mg/500 ccm, 25-100 mg Cortison, Novadral 10 mg/20 ccm oder 5 %ige Glucose bzw. physiologische NaCl möglich.

Bei Herzstillstand oder Kammerflimmern kann nur die Anwendung eines elektrischen Schrittmachers oder die Öffnung des Brustkorbes und Herzmassage eventuelle Hilfe bringen.

## ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem Überblick über die Geschichte der Röntgenkontrastmittel zur Ausscheidungs-Urographie wurden einzelne Beispiele der durch Kontrastmittel-Injektion verursachten Zwischenfälle aus der Literatur, sowie eine schematische Zusammenfassung der hauptsächlichen Symptome gebracht. Die Frage ihrer Ätiologie und Pathogenese wird erörtert. Auch heute ist noch keine endgültige Entscheidung zu fällen. Ganz auszuschließen ist jedoch die Jodüberempfindlichkeit. Es handelt sich um Reaktionen auf den gesamten Kontrastmittel-Komplex. Eine echte allergische Manifestation ist zweifelhaft, da man generell keine Antigen-Antikörper-Reaktion annehmen kann, spontane, primäre Arzneimittelallergie ohne Sensibilisierungsmöglichkeit wurde in Erwägung gezogen und scheint am verständlichsten. Wir möchten annehmen, daß seit Anwendung der trijodierten Kontrastmittel, sowie durch die bessere Behandlungsmöglichkeit und Beatmungstechnik die Zahl der Zwischenfälle geringer geworden ist. Auffällig ist, daß in den letzten 5 Jahren keine Fälle mehr veröffentlicht wurden.

Es werden die verschiedenen Testmethoden angeführt, mit denen man versuchte, den Zwischenfällen zu begegnen. Die Notwendigkeit einer Testung wurde wegen des allzu großen Unsicherheitsfaktors und wegen irreführender Ergebnisse abgelehnt.

Auch von juristischer Seite kann der Verzicht auf eine Vortestung nach sorgfältigster Indikationsstellung dem verantwortungsbewußten und gewissenhaften Arzt nicht als strafbare Handlung nachgewiesen werden.

Der prophylaktische Wert der Antihistaminika ist umstritten. Eine absolute Indikation kann auch hier nicht festgestellt oder gefordert werden. Die Entwicklung dieses Gebietes wird jedoch mit Aufmerksamkeit verfolgt. Calcium und Cortison-Applikationen haben sich gut bewährt.

Kontraindikationen wurden angegeben und besonderer Wert wurde auf eine sorgfältige anamnestische Orientierung gelegt.

Technische Vorsichtsmaßnahmen und medikamentöse Behandlung zur Begegnung plötzlich auftretender Zwischenfälle bildeten den Schluß der Ausführungen.



LITERATUR

---

- ALYEA, E.P., HAINES, C.E. J. A. M. A. 135, 25 (1947)
- ALKEN, C.E., DIX, V.W., Handbuch der Urologie (1962)
- WEYRAND, H.
- ARCHER, S. Ann. New York Acad. of Sc. 78, 720 (1959)
- ARCHER, V.W., HARRIS, J.D. Am. J. Roentgenol. 48, 763 (1942)
- ARENDT, J., ZGODA, A. Radiology 68, 849 (1953)
- ALWALL, E., ERLANSON, P. Acta chir. scand. 150, 297 (1954)
- TORNGERG, A. Acta med. scand. 152, 163 (1955)
- BARNES, H.J., RAMSAY, G.S. Brit. M.J. 1, 618 (1953)
- Brit. M.J. 1, 439 (1953)
- BARRY, C.N., ROSE, D.K. J. Urol. 69, 849 (1953)
- BEER, E., THEODORE, F.H. J. A. M. A. 103, 181 (1934)
- BERNSTEIN, E.E., EVANS, R.L. J. A. M. A. 174, 1417 (1960)
- BERLYNE, N., BERLYNE, G.M. Acta med. scand. 171, 39 (1962)
- BERSACK, S.R., WHITACKER, T.E. jr. A. M. A. Arch. Int. Med. 91, 618 (1953)
- BEUTEL, A. Med. Klin. 34, 1240 (1931)
- BERNSTEIN, E.E., PALMER, J.D. Radiology 76, 88 (1961)
- DABERG, T.A., DAVIS, R.L.
- BERNSTEIN, E.E., EVANS, R.L. Am. J. Roentgenol. 86, 1135 (1961)
- AVANT, R.F., TYBERG, J.V.
- BINZ, A., RÄTH Klin. Wschr. 9 (1930) zit. bei HECHT
- BOEMINGHAUS, H. Symposion, Heidelberg (1964)
- BYK GULDEN-LOMBERG
- BODNER, H., HOWARD, A.H., J. Urol. 74, 422 (1955)
- KAPLAN, A.J.
- BOHNE, A.W., DREW, D.R. A. M. A. Arch. Surg. 73, 927 (1956)
- v. BRAUNBEHRENS Mü. Med. Wschr. 87, 1203 (1940)

- BRIGELOW, W.G., HEIMBECKER, R.O., HARRISON, R.C. Arch. Surg. 59, 667 (1949)
- BRÜDIGHAM, B., MOELLER, J. Klin. Wschr. 35, 280 (1957)
- BRUST, A.A., FERRIS, F.B. Ann. Int. Med. 47, 1049 (1957)
- BROMAN, T., OLSSON, O. Acta radiol. 30, 325 (1948)  
Acta radiol. 31, 321 (1949)
- BROMAN, T., OLSSON, O., FORSSMAN, B. Acta radiol. 34, 135 (1950)
- BURKHARDT, G. Ztschr. f. Urol. 48, 220 (1955)
- CASTELLANOS, PEREIRA, CARCIA Presse medicale 80, 1474 (1938)
- CHAPLIN, H., CARLSSON, E. Am.J. Roentg. 86, 1127 (1961)
- CHRISTENSEN, W.R., SOSMAN, M.C. Am J. Roentg. 66, 764 (1951)
- COTRIM, E.S. Acta radiol. Stockh. Suppl. 116, 58 (1954)
- COUNCIL of DRUGS J. A. M. A. 164, 284 (1957)
- CREPEA, S.B., ALLANSON, J.C. New York J. Med. 49, 2556 (1949)
- DELAMBRE, L.
- CULP, D.A., van EPPS, E.F., EDWARDS, C.N. J. Urol. 78, 493 (1957)
- DAMM, E., JUNKMAN, K. Klin. Wschr. 11, 2032 (1932)
- DECKER, K. Symposion, Heidelberg (1964)  
BYK GULDEN LOMBERG
- DEUTICKE, P. Röntgenuntersuchung der Niere und d. Harnleiters in der urologischen Diagnostik Wien 1964
- DOLAN, L.P. J. A. M. A. 114, 138 (1940)
- DOTTER, C.T., JACKSON, F.S. Radiology 54, 527 (1950)
- DOYLE, O.W. J. Urol. 81, 573 (1959)
- EBBINGHAUS, K.D. Ärztl. Wschr. 10, 736 (1955)
- EMMETT, J.L. Clinical Urography (1964)
- FPSTEIN, C.C. zit. bei NICOLAI

- |                                                                 |                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ERBEN, F.                                                       | Handb. Ärztl. Sachverständigentätigkeit<br>7, Vergiftungen<br>Wien 1909 |
| EVANS, J. A.                                                    | Radiology 69, 684 (1957)                                                |
| FELTEN                                                          | Fortschr. Rö. Str. 80, 575 (1954)                                       |
| FINBY, N., EVANS, J. E.,<br>STEINBERG, J.                       | Radiology 71, 15 (1958)<br>Angiology 11, 310 (1960)                     |
| FRIEDMANN, FRIEDENBERG, LOVE                                    | Am. J. Roentg. 69, 433 (1949)                                           |
| FROMMHOLD, W., BRABANT, H.                                      | Fortschr. Rö. Str. 92, 47 (1960)                                        |
| GAUGER, U.                                                      | Symposion, Heidelberg (1964)<br>BYK GULDEN LOMBERG                      |
| GELIN, L. E.                                                    | Acta chir. scand. 113, 463 (1957)<br>Acta chir. scand. 119, 168 (1960)  |
| GETZOFF, P. L.                                                  | J. Urol. 65, 1139 (1951)                                                |
| GILG, E.                                                        | Acta radiol. 39, 229 (1953)                                             |
| GOODMAN, L. S., GILMAN, A.                                      | The pharmacological Basis of Therapeutics S. 823 (1955)                 |
| GORDON, A. J., BRAHMS, S. A.<br>MEGIBOW, S. J., SUSSMANN, M. L. | Am. J. Roentg. 64, 819 (1950)                                           |
| GRANT, B. P., WIGHT, R.                                         | J. A. M. A. 174, 1304 (1960)                                            |
| HABERSTUMPF, H.                                                 | Med. Dissertation München 1945                                          |
| HAMPERL, H.                                                     | Lehrb. der allgem. Pathologie u. der<br>path. Anatomie 1954             |
| HANZLIK                                                         | zit bei MULLEN                                                          |
| HART, L. E., SACHS, M. D.,<br>GRABSTALD, H.                     | A. M. A. Arch. Surg. 77, 75 (1958)                                      |
| HANSEN                                                          | ALLERGIE 1957                                                           |
| HAMM, F., WATERHOUSE, K.                                        | J. Amer. Med. Ass. 172, 542 (1960)                                      |
| HASSE, H. M., LINKER, G.<br>DEMBOWSKI, U., REES, P.             | Fortschr. Rö. Str. 85, 187 (1956)                                       |
| HEATHCOTE, R. St. A., GARDNER, R. A.                            | Brit. J. Radiol. 6, 304 (1933)                                          |

- HECHT Handb. der exp. Pharmakologie  
Ergänzungsband 8, 79 (1939)
- HEETDERKS, D.R., RAPP, R.,  
CORREA, R.J., LAPIDES, J. J. Urol. 92, 75 (1964)
- HEIMBECKER, R.O., BRIGELOW, W.G. Surgery 28, 461 (1959)
- v. HERFF Med. Dissertation, Leipzig (1937)
- HILDRETH, E.A., PENDERGRASS, H.P. Radiology 74, 246 (1960)
- TONDREAU, R.L., RITCHIE, D.J.
- HOFFMAN, H.A., de CARVALHO, J.A.M.A. 172, 236 (1960)  
M.P.
- HOFFMAN, H.A., KOCZERA, S.J., New England J. Med. 253, 683 (1955)  
PORTNOY, N.L., LEWIS, E.O.,  
VOGT, E.C., SIMAS, W.
- HOFFMAN, W.W., GRAYHACK, J.T. Surg. Gynec. + Obst. 110, 503 (1960)
- HOPPE, J.O., LARSEN, A.A., J. Phyrmacol. + Exper. Therapie  
COULSTON, F. 116, 394 (1956)
- HOPPE, J.O. Ann. New York Acad. Sc. 78, 727 (1959)
- HORSTERS Med. Klin. 27, 203 (1921)
- HOWARD, S. Brit. Med. J. 1090 (1950)
- HUEBER Mü. Med. Wschr. 89, 792 (1942)
- HÜGIN, W. Anaesthesist 12, 19 (1963)
- HULTBORN Acta radiolog. 115 (1938)
- IDBOHRN, H., BERG Acta radiol. Stockh. 42, 121 (1954)
- INMAN, G.K.E. Brit. J. Radiol. 25, 625 (1952)
- JEHIEL J. Francais d'Urologie 33, 417  
34, 29 --- 34, 115 (1932)
- JONES, M.D., STEINBACH, M.D., Arch. Surg. 73, 99 (1956)  
RAPHAEL, L.R.
- JUNGMICHEL Mü. Med. Wschr. 87, 393 (1940)
- KÄMMERER, H., MICHEL, H. Allerg. Diathese und allerg. Erkrankungen,  
München 1956



- MULLEN, W.H., HUGHES, C.R. Am. J. Roentg., Rad. Therap. + Nuclear Med. 68, 903 (1952)
- NATTERMANN, ROBINS J. A. M. A. 119 (1942)
- NECKER, WIESER Radiol. Clin. Basel 9, 105, 129  
Ref. Zbl. Radiol. 42, 507 (1942)
- NESBIT, R. M. J. Urol. 81, 480 (1959)
- NESBIT, R. M., NESBITT, T. E. J. Urol. 70, 332 (1953)
- NICOLAI, C. H. J. Urol. 75, 758 (1956)
- NICOLAI Arch. Surg. Am. 73, 285 (1956)
- NOLTER, G. Acta radiol. 31, 60 (1949)
- OELSSNER, W. Dtsch. Gesd. wes. 11, 1373 (1956)
- OLSSON, O. Acta radiol. 35, 65 (1951)  
Acta radiol. Stockh. Suppl. 116, 75 (1954)
- OWEN, R. H. Brit. J. Radiol. 33, 368 (1960)
- NESBIT, R. M. Ann. New York Acad. Sc. 78, 852 (1959)
- PAYNE, W. W., MORSE, W. H., J. Urol. 76, 661 (1956)  
RAINES, S. C.
- PENDERGRASS, E. P., HODES, P. J., Am. J. Roentg. 74, 262 (1955)  
TONDREAU, R. L., POWELL, C. C.,  
BURDICK, E. D.
- PENDERGRASS, H. P., TONDREAU, Radiology 71, 1 (1958)  
R. L., PENDERGRASS, E. P., RITCHIE,  
D. J., HILDRETH, E. A., ASKOVITZ,  
S. I.
- PERLILLIE, P. E., CONN, H. O. J. A. M. A. 167, 2186 (1958)
- PORPORIS, A. A., ELLIOTT, G. V., Am. J. Roentg. 72, 995 (1954)  
FISCHER, G. L., MUELLER, C. B.
- RAVINA, A., SOURICE, A., Presse medicale 41, 948 (1933)  
LESAUCE, J., GODLEWSKI, G.
- REED, M., NESBIT, M. D., Am. J. Roentg. 82, 849 (1959)  
MORROW, J. W.

- READ, R.C. J. Thoracic. Surg. 38, 685 (1959)
- REUBI Nierenkrankheiten 1960
- RICH, A.K. Bull. Johns Hopkins Hosp. 77, 43 (1945)
- ROBBINS, L.L. Radiology 56, 684 (1951)
- ROBINS, S.A. Am. J. Roentg. 48, 766 (1942)
- ROLLINS, M., BOUTE, F.J., Am. J. Roentg. Rad. Therapy + Nuclear  
ROSE, F.A., KEATING, D.R. Med. 73, 771 (1955)
- ROSENO, A. Klin. Wschr. 8, 1165 (1929)
- ROSS, G. jr., WILSON, W.J., J. Urol. 92 Nr. 6 (1964)
- ROBARDS, V.J. jr., THOMPSON, J.M.
- ROWE, G.W. Circulation 13, 896 (1956)
- ROOT, J.C., STRITTMATTER, W.C. Am. J. Roentg. 73, 768 (1955)
- SANDSTRÖM, C. Acta radiol. Stockh. 39, 281 (1953)  
Acta radiol. 44, 233 (1955)
- SANGER, M.D. Ann. Allerg. 17, 762 (1959)
- SCHEITLIN, W., MARTZ, G., Schweiz. Med. Wschr. 90, 4 (1960)  
BRUNNER, U.
- SCHLUNGBAUM, W. Fort. Röntg. Str. 96, 795 (1962)
- SCHMIEDT, E., ALBRECHT, K.F., Mü. Med. Wschr. 99, 1688 (1957)  
KOLLE, P., LUBINUS, H.H.
- SCHOEN, H. Med. Welt 31, 1582 (1961)
- SCHUBERT Med. Klin. 33, 500 (1944)
- SCHWARTZ, W.B., HURWIT, A., New England J. Med. 269, 277 (1963)  
ETTINGER, A.
- SEEDORF, E.E., BRADFIELD, E.O. J. A. M. A. 162, 192 (1956)
- SHEHADI, W.H. Ann. New York Acad. Sc. 78, 861 (1959)
- SIMON, S. J. A. M. A. 138, 127 (1948)
- SIMON, S.W., BERMAN, H., J. Allergy 25, 395 (1954)  
ROSENBLUM, S.A.
- SINGER, A.G. Am. J. Roentg. Rad. Therapy 59, 727 (1948)

- SOLLMAN, T. A Manual of Pharmacology  
1117 und 550 (1957)
- SPIER Mü. Med. Wschr. 96, 1504 (1954)
- SWICK zit bei HECHT und EMMETT
- STAEHLER Klinik und Praxis der Urologie (1959)
- SOBIN, S.S. J. Am. Med. Ass. 170, 1546 (1954)
- TSAMPLAKOS, D. Med. Klin. 2, 1353 (1931)
- TUFT, L. zit bei PENDERGRASS
- THORSEN, G., HINT, H. zit bei EMMETT
- VAN DE BERG, A. J. belge radiol. 46, 8 (1963)
- VIETEN Rö. Prax. 1944
- VIETEN, H. Symposium Heidelberg (1964)  
BYI-GULDEN-LOMBERG
- VOELKER, v. LICHTENBERG zit bei HABERSTUMPF
- WALD, A.M. J. Urol. 78, 496 (1957)
- WALLINGFORD, V.H. Ann. New York Acad. Sc. 78, 707 (1959)
- WALTER, R.C., GOODWIN, W.E. J. Urol. 70, 526 (1953)
- WALPOLE, A.L., SPINKS, A. The Evaluation of Drug Toxicity  
S. 100 (1958)
- WARRINGTON, W.R., PASQUESI, T.J. Surgery 34, 837 (1953)
- KULASAVAGE, R.J., McCAWLEY, E.L.
- WASCH, M.G., EPSTEIN, B.S. Am. J. Roentg. 66, 98 (1951)
- WECHSLER, H. J. Urol. 78, 496 (1957)
- WEATHERALL, M. Brit. J. Radiol. 15, 129 (1942)
- WEIGEN, J.F., THOMAS, S.F. Radiology 76, 88 (1961)
- WEINBERG, C.R., BARUCH, E.A. J. Urol. 87, 1015 (1962)
- WELLS, J.A., MORRIS, H.G. Proc. Soc. Exper. Biol. + Med. 61  
104 (1946)
- DRAGSTEDT, C.A.
- WETZEL, H. Med. Dissertation, Leipzig 1955

|                                                              |                                                   |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| WHITESEL, J. A. HELLER, E.                                   | J. Urol. 92, 224 (1964)                           |
| WIENERS, H.                                                  | Symposion Heidelberg (1964)<br>BYK-GULDEN-LOMBERG |
| WILDBOLZ                                                     | Lehrb. der Urologie 1952                          |
| WILSON, M.C., WILSON, C.C.,<br>MENDELSON, E. A., CROW, N. E. | J. Urol. 87, 1010 (1962)                          |
| WINTER, C. C.                                                | J. Urol. 83, 313 (1960)                           |
| WULFF                                                        | zit bei HECHT                                     |
| YOUNGBLOOD, V. H., WILLIAMS,<br>J. O., TUGGLE, A.            | J. Urol. 75, 1011 (1956)                          |
| ZEITEL, B. E.                                                | J. Urol. 76, 461 (1956)                           |



Herrn Priv. Doz. Dr. F. Arnholdt danke ich für die  
freundliche Überlassung des Themas und die Unter-  
stützung während der Arbeit.



## LEBENS LAUF

In Hannover wurde ich, Monika-Rita Kapp, am 30. 3. 1939 als Tochter des Kaufmanns Wolfgang Kapp und seiner Ehefrau Rita Kapp, geb. Nesselhauf geboren.

Bis 1943 lebten wir in Berlin, bis Januar 1945 in Pommern, dann in Husum ' Nordsee. Im August 1945 zogen wir nach Hannover, wo ich 1946 eingeschult wurde. Das letzte Volksschuljahr, sowie die Oberschule bis zur Untertertia absolvierte ich - nach Verlegung unseres Wohnsitzes - in Düsseldorf. 1953 zogen wir nach Frankfurt/Main, Dort besuchte ich bis zum Abitur 1959 das Gymnasium. 6 Semester studierte ich an der dortigen Johann-Wolfgang-v.-Goethe Universität, an der ich im September 1960 das Vorphysikum und im September 1962 das Physikum ablegte. Darauf folgte ein Semester (Wintersemester 1962/63) an der Wiener Universität, und seit dem Sommersemester 1963 studiere ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, an welcher ich am 17. Februar 1966 das Staatsexamen ablegte.









